

ORTHOTOPE TRANSPLANTATION
DES HUNDEHERZENS
NACH KONSERVIERUNG
DURCH INTERMITTIERENDE
PERFUSION FÜR 24 STUNDEN

Christoph Richtmann

AUS DER KLINIK FÜR HERZ- UND GEFÄSSCHIRURGIE
AM DEUTSCHEN HERZZENTRUM MÜNCHEN
Vorstand: Prof. Dr. med. F. Sebening

ORTHOTOPE TRANSPLANTATION DES HUNDEHERZENS
NACH KONSERVIERUNG DURCH INTERMITTIERENDE PERFUSION
FÜR 24 STUNDEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Richtmann
aus
München
1986

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Mandler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Meisner Prof. Dr. F. Sebening
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. April 1987

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstr. 15, Tel. 288663

1. Vorwort	1
2. Inhaltsverzeichnis	2
3. Einleitung	3
4. Zusammenfassung	4
5. Kurze Zusammenfassung	5
6. Zusammenfassung	6
7. Zusammenfassung	7
8. Zusammenfassung	8
9. Zusammenfassung	9
10. Zusammenfassung	10
11. Zusammenfassung	11
12. Zusammenfassung	12
13. Zusammenfassung	13
14. Zusammenfassung	14
15. Zusammenfassung	15
16. Zusammenfassung	16
17. Zusammenfassung	17
18. Zusammenfassung	18
19. Zusammenfassung	19
20. Zusammenfassung	20
21. Zusammenfassung	21
22. Zusammenfassung	22
23. Zusammenfassung	23
24. Zusammenfassung	24
25. Zusammenfassung	25
26. Zusammenfassung	26
27. Zusammenfassung	27
28. Zusammenfassung	28
29. Zusammenfassung	29
30. Zusammenfassung	30
31. Zusammenfassung	31
32. Zusammenfassung	32
33. Zusammenfassung	33
34. Zusammenfassung	34
35. Zusammenfassung	35
36. Zusammenfassung	36
37. Zusammenfassung	37
38. Zusammenfassung	38
39. Zusammenfassung	39
40. Zusammenfassung	40
41. Zusammenfassung	41
42. Zusammenfassung	42
43. Zusammenfassung	43
44. Zusammenfassung	44
45. Zusammenfassung	45
46. Zusammenfassung	46
47. Zusammenfassung	47
48. Zusammenfassung	48
49. Zusammenfassung	49
50. Zusammenfassung	50
51. Zusammenfassung	51
52. Zusammenfassung	52
53. Zusammenfassung	53
54. Zusammenfassung	54
55. Zusammenfassung	55
56. Zusammenfassung	56
57. Zusammenfassung	57
58. Zusammenfassung	58
59. Zusammenfassung	59
60. Zusammenfassung	60
61. Zusammenfassung	61
62. Zusammenfassung	62
63. Zusammenfassung	63
64. Zusammenfassung	64
65. Zusammenfassung	65
66. Zusammenfassung	66
67. Zusammenfassung	67
68. Zusammenfassung	68
69. Zusammenfassung	69
70. Zusammenfassung	70
71. Zusammenfassung	71
72. Zusammenfassung	72
73. Zusammenfassung	73
74. Zusammenfassung	74
75. Zusammenfassung	75
76. Zusammenfassung	76
77. Zusammenfassung	77
78. Zusammenfassung	78
79. Zusammenfassung	79
80. Zusammenfassung	80
81. Zusammenfassung	81
82. Zusammenfassung	82
83. Zusammenfassung	83
84. Zusammenfassung	84
85. Zusammenfassung	85
86. Zusammenfassung	86
87. Zusammenfassung	87
88. Zusammenfassung	88
89. Zusammenfassung	89
90. Zusammenfassung	90
91. Zusammenfassung	91
92. Zusammenfassung	92
93. Zusammenfassung	93
94. Zusammenfassung	94
95. Zusammenfassung	95
96. Zusammenfassung	96
97. Zusammenfassung	97
98. Zusammenfassung	98
99. Zusammenfassung	99
100. Zusammenfassung	100

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

1. Zusammenfassung	1
2. Zusammenfassung	2
3. Zusammenfassung	3
4. Zusammenfassung	4
5. Zusammenfassung	5
6. Zusammenfassung	6
7. Zusammenfassung	7
8. Zusammenfassung	8
9. Zusammenfassung	9
10. Zusammenfassung	10
11. Zusammenfassung	11
12. Zusammenfassung	12
13. Zusammenfassung	13
14. Zusammenfassung	14
15. Zusammenfassung	15
16. Zusammenfassung	16
17. Zusammenfassung	17
18. Zusammenfassung	18
19. Zusammenfassung	19
20. Zusammenfassung	20
21. Zusammenfassung	21
22. Zusammenfassung	22
23. Zusammenfassung	23
24. Zusammenfassung	24
25. Zusammenfassung	25
26. Zusammenfassung	26
27. Zusammenfassung	27
28. Zusammenfassung	28
29. Zusammenfassung	29
30. Zusammenfassung	30
31. Zusammenfassung	31
32. Zusammenfassung	32
33. Zusammenfassung	33
34. Zusammenfassung	34
35. Zusammenfassung	35
36. Zusammenfassung	36
37. Zusammenfassung	37
38. Zusammenfassung	38
39. Zusammenfassung	39
40. Zusammenfassung	40
41. Zusammenfassung	41
42. Zusammenfassung	42
43. Zusammenfassung	43
44. Zusammenfassung	44
45. Zusammenfassung	45
46. Zusammenfassung	46
47. Zusammenfassung	47
48. Zusammenfassung	48
49. Zusammenfassung	49
50. Zusammenfassung	50
51. Zusammenfassung	51
52. Zusammenfassung	52
53. Zusammenfassung	53
54. Zusammenfassung	54
55. Zusammenfassung	55
56. Zusammenfassung	56
57. Zusammenfassung	57
58. Zusammenfassung	58
59. Zusammenfassung	59
60. Zusammenfassung	60
61. Zusammenfassung	61
62. Zusammenfassung	62
63. Zusammenfassung	63
64. Zusammenfassung	64
65. Zusammenfassung	65
66. Zusammenfassung	66
67. Zusammenfassung	67
68. Zusammenfassung	68
69. Zusammenfassung	69
70. Zusammenfassung	70
71. Zusammenfassung	71
72. Zusammenfassung	72
73. Zusammenfassung	73
74. Zusammenfassung	74
75. Zusammenfassung	75
76. Zusammenfassung	76
77. Zusammenfassung	77
78. Zusammenfassung	78
79. Zusammenfassung	79
80. Zusammenfassung	80
81. Zusammenfassung	81
82. Zusammenfassung	82
83. Zusammenfassung	83
84. Zusammenfassung	84
85. Zusammenfassung	85
86. Zusammenfassung	86
87. Zusammenfassung	87
88. Zusammenfassung	88
89. Zusammenfassung	89
90. Zusammenfassung	90
91. Zusammenfassung	91
92. Zusammenfassung	92
93. Zusammenfassung	93
94. Zusammenfassung	94
95. Zusammenfassung	95
96. Zusammenfassung	96
97. Zusammenfassung	97
98. Zusammenfassung	98
99. Zusammenfassung	99
100. Zusammenfassung	100

I N H A L T

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Methodik	3
A.	Konservierung	3
	1. Konservierungseinheit in Aufbau und Funktion	3
	2. Kardioplegische Lösung	5
	3. Perfusat	6
B.	Versuchstechnik	6
	1. Zahl der Versuche	6
	2. Versuchstiere	9
	3. Narkose und Kreislaufüberwachung	9
	4. Blutgewinnung	10
	5. Entnahme des Spenderherzens	10
	6. Konservierung	11
	7. Meßparameter zur Funktionsbeurteilung	11
	8. Orthotope Transplantation	12
	9. Hämodynamik und Herzfunktion	14
	10. Postoperative Überwachung und Therapie	15
	11. Herzkatheterkontrolluntersuchung	16
	12. Pathologisch-anatomische Untersuchung	16
III.	Ergebnisse	17
A.	Überblick	17
B.	Konservierungsbeobachtungen	18
	1. Gewicht	18
	2. Koronarfluß	18
	3. Klinisch-chemische Untersuchungen	20
C.	Postoperative Herzfunktion	24
	1. Drucke und Blutgasanalysen	24
	2. Hämodynamische Parameter	29
	3. Klinischer Befund	40
	4. Kontroll-Herzkatheteruntersuchung	45

D.	Pathologisch-anatomische Untersuchung	49
1.	Makroskopische Befunde	
2.	Lichtmikroskopische Befunde	49
IV.	Diskussion	54
A.	Historischer Überblick	54
B.	Konservierungsbedingungen	57
1.	Zirkulation	57
2.	Perfusionsmuster	58
3.	Perfusat	58
C.	Konservierungsbeobachtungen	61
1.	Biochemische Untersuchungen	61
a.	Energiereiche Phosphate	61
b.	Stoffwechselprodukte	63
c.	Enzymatische Bestimmungen	64
2.	Physikalische Beobachtungen	65
a.	Ödem	65
b.	Perfusatfluß	68
D.	Postoperativer Verlauf	70
1.	Blutgasanalysen	70
2.	Hämodynamik	72
a.	Grundsätzliche Bemerkungen	72
b.	Eigene Versuche	74
3.	Komplikationen der Genesungsphase	77
a.	Fieber	77
b.	Neurologische Störungen	78
c.	Pleuraerguß	79
E.	Kontrollherzkatheteruntersuchung	80
1.	Überblick	80
2.	Abstoßung	80
3.	Barbituratwirkung	82

F.	Pathologie	83
1.	Überblick	83
2.	Ischämie	83
3.	Abstoßung	86
4.	Eigene Versuche	87
V.	Zusammenfassung	90
VI.	Literatur	92
VII.	Lebenslauf	110

I. Einleitung

Im Jahre 1959 glückte der Arbeitsgruppe um Lower und Shumway (69) erstmals eine orthotope Transplantation des Herzens im Tierversuch; es dauerte aber noch acht Jahre, bis Barnard im Dezember 1967 erstmals eine Transplantation des menschlichen Herzens wagte.

Darauf setzte weltweit eine stürmische Transplantationswelle ein, die so schnell abflaute, wie sie aufgekommen war. Vor allem die ungelösten Probleme bei der Kontrolle der Abstoßungsreaktion ließen die Transplantation für einige Jahre als ungeeignetes Therapieprinzip der terminalen Herzerkrankung erscheinen.

Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie wie die verbesserten Techniken zur Histokompatibilitätsbestimmung und die Entdeckung des potenten Immunsuppressivums Cyclosporin A führten zu einer Neubewertung der Herztransplantation als einer in zunehmendem Maße erfolgversprechenden Therapiemöglichkeit der behandlungsrefraktären Kardiomyopathie und koronaren Herzerkrankung im Endstadium.

Die kurze Zeitspanne von 4-5 Stunden, die bei herkömmlicher Lagerungskonservierung dem Transplantationsteam vom Zeitpunkt der Organentnahme bis zur Reperfusion des implantierten Organes zur Verfügung steht, schränken den ohnehin zur Zeit zu kleinen Spenderpool entscheidend ein. Größere Distanzen beim Organtransport können, wenn überhaupt, nur unter hohem technischen, logistischen und finanziellen Aufwand überbrückt werden. Einem internationalen Organaustausch über weite Strecken, wie er bei der Verteilung von Spendernieren heute möglich ist, sind daher eng gesteckte Grenzen gesetzt.

Seit vielen Jahren arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen (10, 47, 52, 75, 102, 107, 110, 116, 117 u.a.) deshalb an einer verbesserten Methode der Langzeitkonservierung durch Organperfusion. Die bisher von diesen Gruppen veröffentlichten Ergebnisse belegen für längere Konservierungszeiträume die grundsätzliche Überlegenheit der Perfusion gegenüber der Lagerungskonservierung. Verschiedene Teilbereiche der Langzeitkonservierung, insbesondere die Lösung bestimmter technischer Probleme

wie die Entwicklung eines energiesparenden Perfusatzirkulationsmechanismus blieben bisher meist ungelöst. So wurden häufig schwere, stromabhängige Rollerpumpen zur Perfusatzirkulation verwendet. Pneumatisch betriebene Einheiten dagegen verbrauchten sehr große Mengen Treibgas und waren bisher zur intermittierenden Perfusion nicht geeignet.

Bei der Suche nach geeigneten, im hohem Maße myokardprotektiven Perfusionslösungen herrscht weitgehende Uneinigkeit über die geeignete Zusammensetzung und Ionenkomposition. Darüberhinaus hatten alle bisher verwendeten hochspezifischen Lösungen den Nachteil, daß sie jeweils vor Gebrauch speziell angefertigt werden mußten. Nicht nur die im Bedarfsfall eintretende Zeitverzögerung und die bei dieser Form der Zubereitung unvermeidbaren Qualitätsschwankungen, sondern auch die Gefahr der Kontamination mußten bisher in Kauf genommen werden.

Die vorliegende Arbeit beschreibt das Ergebnis eines Lösungsversuches dieser Problemstellungen. Eine kleine, pneumatisch betriebene Konservierungseinheit wurde entwickelt, die für Oxygenierung und Perfusatzirkulation weniger als 12 l Treibgas pro Stunde benötigt und zur intermittierenden Perfusion geeignet ist. Ihre Funktionalität wurde in einer Serie von 10 aufeinanderfolgenden Konservierungsversuchen überprüft. Dabei wurde ein zellfreies Kulturmedium mit extrazellulärer Ionenkomposition, das im Handel erhältlich ist, als Perfusat verwendet. Der Konservierungserfolg wurde anschließend im orthotopen Transplantationsmodell überprüft.

II. Methodik

A. Konservierung

1. Konservierungseinheit in Aufbau und Funktion

Die Konservierungseinheit ist in Abb.1 dargestellt.

Carbogengas (97% O₂/3% CO₂) dient sowohl als Treibgas zur Zirkulation des Perfusates als auch zu dessen Oxygenierung. Der Gasfluß wird mittels eines Feindruckreglers und eines Nadelventils mit Rotameter auf 0,1-0,2 l/min eingestellt.

Ist das Magnetventil¹⁾ geschlossen, baut sich in der Perfusionskammer ein Überdruck auf, und Perfusat wird über die Steigleitung durch den Filter²⁾ in den Zylinder gepumpt. Über einen Druckaufnehmer³⁾ wird der steigende hydrostatische Druck im Zylinder registriert und auf einem Achtkanalschreiber dargestellt. Nach Erreichen des festgelegten Soll-druckwertes von 20 cmH₂O über der Aortenwurzel wird das Magnetventil durch einen elektronischen Impuls geöffnet, so daß das Gas die Perfusionskammer wieder frei verlassen kann. Das im Zylinder befindliche Perfusat kann in die nun drucklosen Koronarien einströmen. Ein Zurückfließen durch die Steigleitung wird durch ein Rückschlagventil verhindert. Ist ein unterer Soll-druckwert von 12 cm H₂O erreicht, wird das Magnetventil durch einen weiteren Impuls geschlossen, und die Zylinderfüllung beginnt von neuem. Daraus ergibt sich ein intermittierendes Perfusionsmuster, wobei die Pausendauer beliebig durch den Gasfluß eingestellt werden kann, während die Dauer der Perfusionsphase von Herzgröße und Koronardurchfluß bestimmt ist. In Abhängigkeit der Herzgrößen wurden bei den von uns durchgeführten Versuchen Pausenphasen von 25 bis 33 s eingestellt.

Die Perfusionskammer, der Deckel und der eingepaßte Zylinder bestehen aus Plexiglas, das Fassungsvermögen beträgt 1500 ml. Zu Reinigungs-

1) Modell 341-3-V-12-H-8B, Fa. Angal Scientific Techn., Brunswick, USA

2) Pre Bypass Filter, Fa. Pall-Biomedical Products, New York, USA

3) Druckwandler P23 Dbm Statham Lab., Inc., Puerto Rico

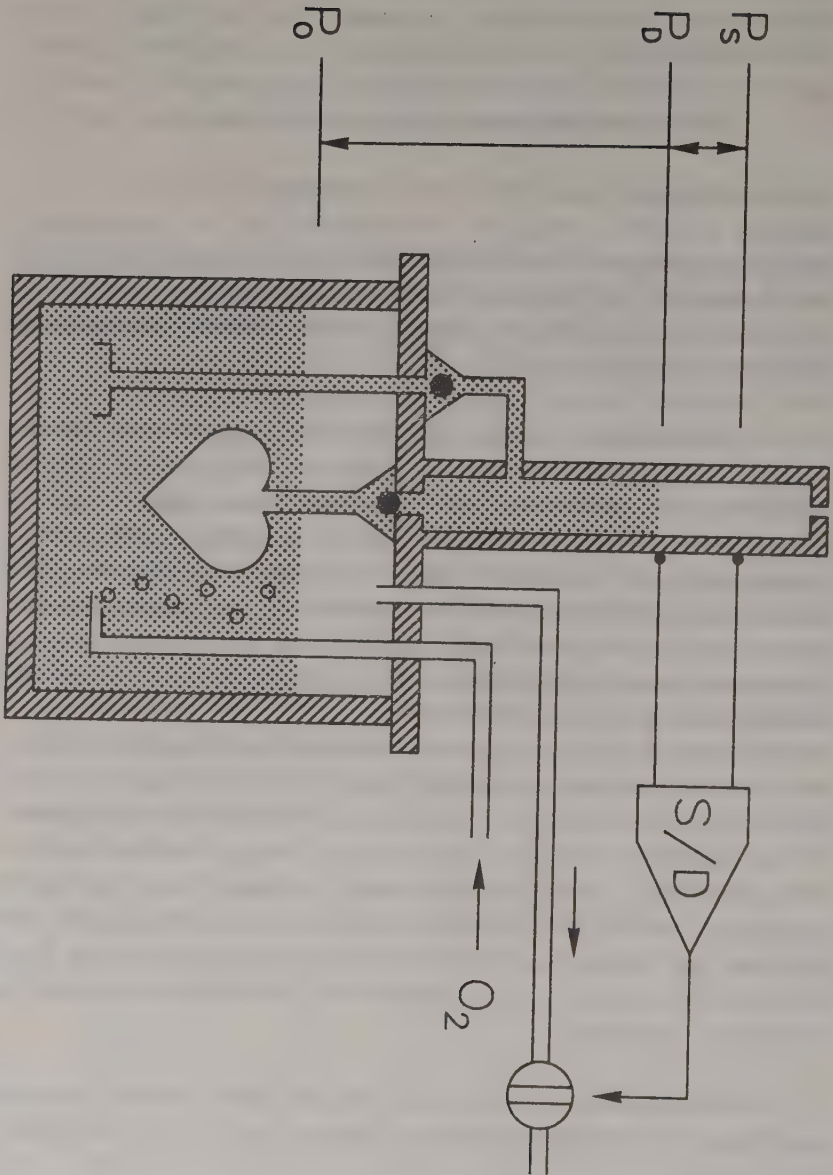


Abb.1 Konservierungseinheit zur intermittierenden Perfusion

zwecken kann die gesamte Einheit leicht zerlegt werden.

Die Kühlung erfolgte in 10 Litern 4°C kaltem Wasser, als Kühlaggregat diente ein Tauchkühler¹⁾, der thermostatgesteuert die gewünschte Temperatur einregulierte.

Zur Kühlwasserumwälzung verwendeten wir eine elektrische Aquariumpumpe²⁾ mit einer Förderleistung von 3,8 l/min. Wiederholte Temperaturmessungen des Kühlwassers ergaben Schwankungen unter 0,3°C.

Dieser Anordnung wurde für experimentelle Zwecke der Vorzug gegeben, weil im Vergleich zum verschlossenen Kühlsystem die Konservierungsvorgänge hier besser beobachtbar waren.

Die Steuerung des Magnetventils erfolgte über den Druck im Steigzylinder, der mit einem Elektromanometer gemessen wurde. Mit dem Ausgangssignal des Druckverstärkers wurde ein elektronischer Grenzwertschalter angesteuert, der die Impulse zur Öffnung und Schließung des Magnetventils in der abführenden Gasleitung lieferte.

2. Kardioplegische Lösung

Wesentliche Faktoren der Überlebenszeit des ischämischen Herzens stellen die Größe des anaeroben Energievorrates und die Menge der pro Zeiteinheit verbrauchten Energie dar. In unserem Versuchsaufbau traten zwei Perioden auf, während derer das Herz ohne Sauerstoffversorgung blieb: zum einen zwischen dem Zeitpunkt vom Abklemmen der Aorta bei der Transplantatentnahme bis zum Beginn der Konservierungsperfusion, und zum anderen während der gesamten Dauer der Reimplantation.

Um Energiebedarf und Energieverbrauch während dieser kritischen Zeit zu minimieren, wurde das Herz mit handelsüblicher 5°C kalter, kardioplegischer Lösung nach Bretschneider³⁾ zum Stillstand gebracht. Diese Lösung unterdrückt als Na⁺ arme und Ca⁺⁺ freie "Extrazellulärflüssigkeit"

1) Fa. Colora, Lauf, Württemberg

2) Fa. Eheim, München

3) Fa. Dr. Franz Köhler Chemie, Alsbach, Bergstraße

die Entstehung eines Aktivierungspotentials und damit die Auslösung der Herzaktion. Dadurch wird der größte Einzelverbraucher des gesamten myokardialen Sauerstoffbedarfes ausgeschaltet.

Eine weitere Verringerung des O_2 -Bedarfes wurde durch Kühlung erreicht. Bei Kühlung von $35^\circ C$ auf $5^\circ C$ gibt Bretschneider (20) nach Kardioplegie mit seiner Lösung eine O_2 -Verbrauchsreduktion von $0,61 \text{ ml } O_2/\text{min} \times 100g$ auf $0,13 \text{ ml } O_2/\text{min} \times 100g$ an. Die Zusammensetzung der Lösung ist in Abb.2 dargestellt.

3. Perfusat

Die anaeroben Energiereserven des Herzens reichen zur Bedarfsdeckung, auch unter Hypothermie und Kontraktionsruhe, nur für Zeitspannen von wenigen Stunden aus.

Die Langzeitkonservierung erfordert daher die Bereitstellung ausreichender Sauerstoffmengen, um einen Minimalstoffwechsel aufrechtzuerhalten und das Wiederauffüllen der schnellen Energiespeicher mit Phosphokreatin (PKr) und Adenosintriphosphat (ATP) zu ermöglichen. Der oben erwähnte O_2 -Bedarf bei $5^\circ C$ von $0,13 \text{ ml}/\text{min} \times 100g$ gilt für das kardioplegisch stillgestellte Herz. Für die von uns gewählte Perfusion mit einem Medium normaler extrazellulärer Elektrolytkomposition wurde in unserem Labor für das Hundeherz ein O_2 -Verbrauch von $0,2 \text{ ml}/\text{min} \times 100g$ ermittelt. Dieser geringe Bedarf ermöglicht es, auf ein blutfreies Medium zurückzugreifen, bei dem der Sauerstoff in physikalischer Lösung vorliegt. Wir verwendeten BM-86 Lösung nach Wissler¹⁾ als Perfusat, die als gebrauchsfertiges serumfreies Zellkulturmedium im Handel erhältlich ist und die Forderungen nach gleichbleibender Zusammensetzung, Sterilität und vollständiger Löslichkeit erfüllt. Die darin enthaltenen Stoffe und deren Konzentration sind in Abb.3 aufgeführt.

B. Versuchstechnik

1. Zahl der Versuche

Es wurden 10 konsekutive Versuche durchgeführt.

1) Fa. Boehringer, Ingelheim

Abb.2: Kardioplegische Lösung-HTK

nach Bretschneider

zur Infusions-bzw. Perfusions-Kardioplegie

1000 ml enthalten:

0,8766 g Natriumchlorid	=	15,0 mmol
0,6710 g Kaliumchlorid	=	9,0 mmol
0,1842 g Kaliumhydrogen-2-oxoglutarat	=	1,0 mmol
0,8132 g Magnesiumchlorid $\times 6 H_2O$	=	4,0 mmol
3,7733 g Histidin $\times HCl \times H_2O$	=	18,0 mmol
27,9289 g Histidin	=	180,0 mmol
0,4085 g Tryptophan	=	2,0 mmol
5,4651 g Mannit	=	30,0 mmol

in aqua ad injectabilia

Elektrolyte:	Na ¹⁺	=	15,0 mval
	Mg ²⁺	=	8,0 mval
	K ¹⁺	=	10,0 mval
	Cl ¹⁻	=	50,0 mval

Abb.3: Zusammensetzung des Perfusionsmediums BM-86
nach Wissler

	Mol/l		Mol/l
Adenin	50,0 µ	Adenosin	50,0 µ
Äthanol	1,0 µ	4-Aminobenzoesäure	2,0 µ
Bernsteinsäure	0,1 m	Calciumchlorid	2,0 m
Cholesterin	1,0 µ	Cholinchlorid	50,0 µ
Coenzym Q 10- Ubichinon	50 0,1 µ	Cytidin	1,0 µ
D-Biotin Vitamin H	1,0 µ	D-Ca-Pantothenat (B5)	5,0 µ
2-Deoxy-D-Ribose	5,0 µ	D-Galaktose	0,5 m
D-Glucurono-γ-lacton	0,1 m	D-Glucose	5,0 m
Dinatriumhydrogenphosphat	0,8 m	D,L-α-Liponsäure	2,0 µ
D,L-α-Tocopherylacetat (E)	1,0 µ	D,L-Carnithinchlorid	50,0 µ
D,L-Mevalolacton	5,0 µ	D-Ribose	20,0 µ
D-Xylose	20,0 µ	Ergocalciferol (D2)	0,2 µ
Folsäure (Vitamin Bc)	5,0 µ	Glycerin	50,0 µ
Glycin	0,2 m	Guanin	5,0 µ
Guanosin	20,0 µ	Hypoxanthin	5,0 µ
Kaliumchlorid	5,0 m	Kaliumdihydrogenphosphat	0,2 m
L-Alanin	0,2 m	L-Arginin	0,1 m
L-Ascorbinsäure (C)	0,2 m	L-Asparagin	0,1 m
L-Asparaginsäure	0,1 m	L-Carnosin	5,0 µ
L-Cystein	0,2 m	L-Glutamin	1,0 m
L-Glutaminsäure	0,1 m	L-Gluthation reduziert	3,0 µ
L-Histidin	0,1 m	L-Hydroxyprolin	10,0 µ
Linolensäure (Vitamin F)	5,0 µ	Linolsäure (Vitamin F)	1,0 µ
L-Isoleucin	0,2 m	L-Leucin	0,2 m
L-Lysin-HCL	0,2 m	L-Methionin	0,1 m
L-Ornithin-HCL	50,0 µ	L-Phenylalanin	0,1 m
L-Prolin	0,1 m	L-Serin	0,1 m
L-Threonin	0,2 m	L-Tryptophan	50,0 µ
L-Tyrosin	0,1 m	L-Valin	0,2 m
N-Magnesiumchlorid	1,0 m	Menadion (Vitamin K3)	0,2 µ
5-Methylcystosin	5,0 µ	Myo-Inosit	0,5 m
Natriumacetat	0,2 m	Natriumchlorid	120,0 m
Natriumcitrat	50,0 µ	Natriumhydrogencarbonat	10,0 m
Natriumpyruvat	0,1 m	Natriumsulfat	0,2 m
Nicotinsäureamid (PP)	20,0 µ	ölsäure	5,0 µ
3-Phytylmenadion (K1)	0,2 µ	Pyridoxal-HCL	5,0 µ
Pyridoxin-HCL (B6)	2,0 µ	Retinylacetat (A)	1,0 µ
Riboflavin (B2)	1,0 µ	Rutin (B)	5,0 µ
Sarcosin (N-Methylglycin)	50,0 µ	Serumalbumin (Human)	7,7 µ
Taurin	0,1 m	Thiamin-HCL (B1)	5,0 µ
Thymin	20,0 µ	Thymin (5-Methyluracyl)	5,0 µ
Uracil	5,0 µ	Uridin	20,0 µ
Vitamin B12	0,5 µ	Vitamin U	1,0 µ
Xanthin	5,0 µ	Xylit	10,0 µ

2. Versuchstiere

Als Versuchstiere fanden Bastardhunde beiderlei Geschlechts Verwendung. Herzspender und -empfänger waren vorzugsweise Geschwisterpaare von 15-20 kg Körpergewicht. Als Blutspender dienten Tiere von 40-50 kg Körpergewicht.

3. Markose und Kreislaufüberwachung

Die Tiere wurden mit 2 ml = 20 mg Base Phenothiazin¹⁾ i.m. prämediziert; nach 30 min wurde die Markose mit 20 mg/kg KG Pentobarbital-Natrium²⁾ eingeleitet. Prophylaktisch bekamen alle Tiere 250 mg Cefuroxim³⁾.

Nach Intubation erfolgte die Beatmung mit einem Volumen-Zeit gesteuerten Respirator⁴⁾, wobei O₂ und N₂O im Verhältnis 1:1 gemischt waren. Das Atemzeitvolumen betrug 230 ml/kg×min, die Atemfrequenz 20/min, bei einem Inspirations/Expirationsverhältnis von 1:3. Relaxation erfolgte anfangs durch 3 mg Pancuroniumbromid⁵⁾, bei Bedarf wurde die Medikation fortgesetzt. Im folgenden wurde die Markose bei Organ- und Blutspendern durch weitere Gaben von Pentobarbital aufrechterhalten. Bei den Herzempfängern wurde ein dreilumiger Katheter⁶⁾ mittels Seldinger-Technik über die V.jug.ext. vor den rechten Vorhof geschoben. Die Aufrechterhaltung der Markose erfolgte durch diesen Zugang mit 0.025 mg/kg×min Piritramid⁷⁾ mittels einer elektrischen Motorspritze.

Zur Ermittlung des zentralvenösen Druckes diente ebenfalls dieser Katheterzugang. Die über einen Druckaufnehmer⁸⁾ ermittelten Werte

1) Combelen[®], Fa. Bayer, Leverkusen

2) Nembutal[®], Dt. Abbott GmbH, Ingelheim

3) Zinacef 250[®], Fa. Hoechst AG, Frankfurt

4) Servoventilator 900, Elema-Schönander, Schweden

5) Pancuronium[®], Fa. Organon, München

6) Fa. Dahlhaus, Düsseldorf

7) Dipidolor[®], Fa. Janssen, Düsseldorf

8) Druckwandler P23 Db, Statham Lab., Inc., Puerto Rico

wurden sowohl digital am Bildschirm¹⁾ als auch als fortlaufende Druckkurve von einem Achtkanalschreiber²⁾ dargestellt. Das über Nadelelektroden gewonnene EKG³⁾ sowie die über einen Rektumtemperaturfühler⁴⁾ aufgenommene Körpertemperatur wurden ebenfalls fortlaufend mitgeschrieben. Auf eine arterielle Druckmessung in einer peripheren Arterie wurde zugunsten eines direkten aortalen Zugangs, der zu einem späteren Zeitpunkt bei eröffnetem Thorax gelegt wurde, verzichtet.

4. Blutgewinnung

Zur Blutgewinnung wurden die Femoralgefäße der narkotisierten Spender-tiere zunächst dargestellt, dann peripher ligiert und proximal angeschlungen. Zuerst wurde ein Polyäthylen-Katheter zur Aortendruckmessung, dann der venöse Katheter, über den mittels eines 3-Wege Hahnes sowohl Blutabnahme als auch Volumensubstitution erfolgte, nach zentral geschoben und in die Gefäße eingebunden. Die Blutentnahme erfolgte langsam über einen Zeitraum von mindestens zwei Stunden, um die Zufuhr von Volumenersatzmitteln gering halten zu können.

5. Entnahme des Spenderherzens

Der Thorax wurde in Rechtsseitenlage im 4. ICR eröffnet, das Perikard entlang des N. phrenicus inzidiert und seitlich am OP-Feld hochgenäht. Es folgten Darstellung und Präparation von Arcus Aortae und A. pulmonalis, wobei auf sorgfältige Resektion des periaortalen Fettbüzels durch Elektrokauterisation geachtet wurde. Sodann wurden obere und untere Hohlvene dargestellt und mit Nabelbändchen angeschlungen. Heparinisierung erfolgte mit 500 i.E. Heparin⁵⁾/kg KG. Nach Durchtrennung der Hohlvenen wurde die Aorta am Arcus abgeklemmt und unmittelbar proximal davon kanüliert. 4°C kalte, kardioplegische Lösung wurde mit einem Druck von 40-60 cm WS eingeleitet.

1) 8-CH-Monitor, Gould-Brush Instr., USA

2) Mark 481 Gould-Brush Instr., USA

3) ECG Coupler, Gould Brush Instr., USA

4) Temperature Probe 401, Fa. Yellow Springs, USA

5) Thrombophob[®], Wordmark-Werke, Hamburg

Nach Eintreten des Herzstillstandes und Perfusion mit 1000 ml kardioplegischer Lösung wurde das Herz unter Mitnahme der Vorhöfe exzidiert und gewogen¹⁾.

Danach folgten Säuberungsbäder in 2x1000 ml 4°C kalter Ringerlösung sowie das Einbinden des Konnektors, der den schnellen Anschluß an die Perfusionseinheit ermöglichte.

6. Konservierung

Schon während des Explantationsvorganges wurde die Konservierungseinheit mit gekühltem Perfusat gefüllt, die Leitungen und der Filter entlüftet und der Oxygenierungsvorgang begonnen. Unmittelbar nach Beendigung der Herzsäuberung konnte die Perfusion aufgenommen werden, wobei die ersten Füllungszyklen manuell, die folgenden elektronisch über den hydrostatischen Druck im Steigzylinder gesteuert wurden.

Die Perfusion wurde bis ca. 15 min vor Entnahme aus der Kammer durchgeführt. Eine nochmalige Infusion von 1000 ml kardioplegischer Lösung minimierte den Sauerstoffverbrauch während des ischämischen Zeitraumes bis zur Fertigstellung der Anastomosen durch die Unterdrückung von Spontanerregungen.

7. Meßparameter zur Funktionsbeurteilung

Der Perfusionsfluß als Parameter der Herzversorgung wurde zu Beginn der Konservierung sowie nach einer, zwei, sechzehn, achtzehn und zwanzig Stunden gemessen. Die Ermittlung erfolgte durch Zeitmessung vom Beginn eines Perfusionszyklus bis zum Beginn des nächsten.

Beginnend mit Versuch 6 wurden auch klinisch-chemische Bestimmungen der Konzentrationen von Laktat und CPK im Perfusat zum Zeitpunkt 0, 1 h und 20 h vorgenommen. Die Messungen erfolgten optisch-enzymatisch²⁾, wobei Testsets der Fa. Boehringer, Mannheim, Verwendung fanden.

1) Waage Modell P2000, Fa. Mettler Instr. AG, Zürich, Schweiz

2) Photometer Eppendorf, Fa. Metheler und Hinz, Hamburg

Nach Beendigung der Konservierung wurden die Herzen zur Beurteilung der Ödembildung erneut gewogen.

8. Orthotope Transplantation

Das narkotisierte, beatmete und mit venösen Zugängen versehene Empfängertier wurde zunächst für die extrakorporale Zirkulation vorbereitet.

Für den arteriellen Anschluß der Herz-Lungenmaschine wurden die rechte Arteria femoralis, für die venöse Drainage die Venae jugularis und femoralis der gleichen Seite freigelegt und dargestellt.

Entsprechend dem Vorgehen bei der Herzentnahme wurde nun in Rechtsseitenlage thorakotomiert, wobei eine weitestgehend gewebeschonende Operationsweise angestrebt war. Unter Schonung des N. phrenicus wurde das Pericard eröffnet und seitlich am OP-Feld hochgenäht. Nach sorgfältiger Abtragung des periaorto-pulmonalen Fettbürzels mit dem Elektrokauter und Trennung der großen Arterien wurden die obere und untere Hohlvene extraperikardial aufgesucht, mit Nabelbändchen angeschlungen und diese wiederum mit Tourniquets versehen. Die V. azygos wurde ligiert. Dann wurde das Tier mit 500 i.E./kg Heparin¹⁾ antikoaguliert; die zur EKZ vorbereiteten Gefäße konnten nun kanüliert²⁾ und nach sorgfältiger Entlüftung an die vorbereitete Herz-Lungenmaschine konnektiert werden. Die Füllung der Maschine bestand aus 1500 ml frischem Citrat-Blut.

Nach Beginn der EKZ wurden zunächst die Hohlvenen ligiert, dann die Aorta und A. pulmonalis abgeklemmt. Die Exzision des Herzens erfolgte auf Vorhofebene von kaudal nach kranial. Zur Aufrechterhaltung eines systemischen Blutdruckes von 60-80 mmHg perfundierten wir das Tier im folgenden mit 60-90 ml/kg KG bei einer Rektaltemperatur von 32°C. Erst jetzt wurde das nochmals kardioplegisch behandelte Transplantat aus der Konservierungseinheit entnommen, gewogen und an die gegebenen anatomi-

1) Thrombophob[®], Nordmark Werke, Hamburg

2) Fa. Willy Rüschi, Waiblingen, Württ.

schen Verhältnisse präparatorisch angepaßt.

Während des folgenden Eingriffs erfolgten Kontrollen der Blutgaswerte¹⁾, des Serumkaliums²⁾ und des Hämatokriten in 15-minütigen Abständen. Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt konnten über die HLM, Kaliummangel durch Substitution³⁾ in das HLM Reservoir ausgeglichen werden.

Das Einnähen mit fortlaufender Naht (4-0 Polyamid⁴⁾) begann am kranialen Anteil des Septum interatriale, wobei über Teflonkissen geknüpfte Ecknähte den Ausgangspunkt bildeten. Es folgte der Verschluß zunächst der rechten Vorhofseitenwand, dann des Septums und der linken Vorhofseitenwand in gleicher Weise.

Zur Anastomosierung der Aorta wurde der Spenderstumpf mit einer in die Adventitia eingesetzten Klemme dem Empfängerstumpf angenähert, und dann eine von der Aortenrückseite ausgehende, evertierende Matratzennaht (5-0 Polyamid⁴⁾) gelegt. Die Ränder wurden nun noch überwendlich übernäht. Die Anastomosierung der A.pulmonalis folgte in fortlaufender überwendlicher Naht. Nach Entlüftung aller Abschnitte wurden die Klemmen zur Reperfusion entfernt und ein Druckentlastungskatheter vom linken Vorhof aus in den linken Ventrikel gelegt. Sofern die Herzaktion nicht wieder spontan aufgenommen wurde, erfolgte elektrische Defibrillation.

Nach Reperfusionszeiten zwischen 10 und 25 Minuten wurde die EKZ schrittweise zurückgenommen, bei ausreichenden Druck- und Volumenauswurfgrößen die HLM abgestellt. Blutungen aus Vorhofstichkanälen, die in einem Teil der Fälle auftraten, konnten durch nochmaliges Übernähen zum Stillstand gebracht werden, unter Umständen wurde Tabotamp⁵⁾ unterstützend verwendet.

1) Corning 165, Corning Scientific Instr., Medfield, Mass., USA

2) Flammenphotometer, Eppendorf Gerätebau, Netheler und Hinz, Hamburg

3) Inzolen[®], Dr.Franz Köhler Chemie, Alsbach, Bergstraße

4) Prolene, Fa. Ethicon, Hamburg

5) Fa. Johnson und Johnson, Norderstedt

Bei zufriedenstellenden Kreislaufverhältnissen wurde nach Heparinantagonisierung mit Protamin¹⁾ dekanüliert, der Ventrikel mit Schrittmacherdrähten versehen und eine Drainage in das Operationsgebiet gelegt.

Zur postoperativen Blutdrucküberwachung wurde außerdem ein Katheter²⁾ mit langem intramuralen Wandverlauf direkt in die Brustaorta plaziert und nach dorsal ausgeleitet, was ein unerwünschtes Entfernen durch den Hund verhinderte. Mit Ausnahme von zwei Tieren, bei denen weitere Meßfühler implantiert wurden, konnte nun nach nochmaliger Überprüfung auf Dichtheit aller Anastomosen und sorgfältiger Blutstillung an den Weichteilen der Thorax schichtweise verschlossen werden.

9. Hämodynamik und Herzfunktion

Zur fortlaufenden Überprüfung von Herzfunktion sowie von hämodynamischen Parametern wurden, wie erwähnt, zwei Tiere im Anschluß an die Transplantation mit einem linksventrikulären Katheterspitzenmanometer³⁾, einem Aortenflußmesser⁴⁾ und Ultraschallkristallen⁵⁾ zur Messung der Kontraktion eines linksventrikulären Muskelsegmentes versehen. Das Katheterspitzenmanometer zur Registrierung von LVP und LVedP wurde durch den vormaligen Herzhohlräum des Druckentlastungsvents in die linke Kammer geschoben und mit einer Tabaksbeutelnaht am Herzhohlräum sowie einer U-Naht im Brustraum gesichert. Aus dem linksventrikulären Druck wurde mit Hilfe eines Analogdifferenzierers⁶⁾ die zeitliche Ableitung dp/dt ermittelt. Über elektromagnetische Strömungsmessung bestimmten wir den Aortenfluß QAO bzw. das Herzzeitvolumen. Die hierbei verwendeten Flußköpfe waren um die Aorta ascendens plaziert. Die Implantation der nur 2 mm Ø großen piezoelektrischen Wandler zur Kontraktionsmessung erfolgte mittels eines Führungskatheters parallel zur kleinen Herzachse

1) Protaminsulfat-Novo[®], Novo-Industrie GmbH Pharmazeutika, Mainz

2) B-Z Cath, Fa. Deseret Pharmaceutical Co. Inc., Sandy, Utah, USA

3) Millar Micro-Tip PC 470, Millar Instr., Inc., Houston, Texas, USA

4) Statham SP 2202, Statham Instr., Inc., Oxnard, Cal., USA

5) Vernitron Ltd., Southampton, Engl.

6) Gould-Brush Biomedical Preamplifier Differentiator Model 13-4214-01
Gould-Brush Instr., USA

nach Stichinzision des Epikards. Der Abstand betrug ca. 15 mm, die Implantationstiefe ca. 6-8 mm in subendokardialer Position. Das Empfangssignal wurde unmittelbar optisch auf einem Oszilloskop¹⁾ dargestellt und wie alle anderen Parameter durch den Achtkanalschreiber aufgezeichnet. Die Ausleitung aller Kabel erfolgte als ein Strang nach langstreckiger, subkutaner Untertunnelung zusammen mit dem Aortendruckkatheter nach dorsal.

10. Postoperative Überwachung und Therapie

Die 15-minütigen Überwachungsintervalle wurden während der unmittelbar postoperativen Phase beibehalten, bei stabilisierten Kreislaufverhältnissen anfangs auf 30-, dann auf 60-minütige Intervalle ausgedehnt. Neben den unmittelbaren hämodynamischen Größen maßen wir auch die Urinproduktion als Parameter der Nierendurchblutung. In der frühen postoperativen Phase wurde die Harnproduktion bei Bedarf mit Furosemid²⁾ in Gang gebracht.

Der reduzierte, postoperative Hk und die daraus resultierende niedrige Sauerstofftransportkapazität wurde bis zur optimalen Konzentration von 0,30 Hk mit Citrat-Blut angehoben. Die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes erfolgte über die Atemgrößen; lediglich bei BE > -5 und metabolisch azidotischer Stoffwechsellaage wurden Korrekturen mit Natriumbikarbonat 8,4%³⁾ vorgenommen. In der positiv inotropen Therapie fanden Dopamin⁴⁾, Dobutamin-Hydrochlorid⁵⁾ und Calcium⁶⁾ Verwendung, welches außerdem der Antagonisierung der citratbedingten Gerinnungshemmung diente. Alle Tiere wurden für ca. 20 Stunden post Bypass nachbeatmet, bei stabilen Verhältnissen dann zunächst von der kontrollierten Beatmung genommen und über den Tubus mit O₂ insuffliert, später extubiert.

1) Siemens AG, Erlangen

2) Lasix[®], Hoechst AG, Frankfurt

3) Natriumhydrogencarbonat 8,4%[®], Delta Pharma, Pfullingen, Württ.

4) Dopamin[®], Giuliani Pharma GmbH, Hannover

5) Dobutrex[®], Eli Lilly GmbH, Giessen

6) Calcium-Sandoz 20%[®], Sandoz AG, Nürnberg

Die noch vor Operationsbeginn eingeleitete, antibiotische Abdeckungstherapie wurde im 8-Stunden-Rhythmus fortgesetzt und erstreckte sich bis zum Abend des zweiten postoperativen Tages.

Bis zum zweiten postoperativen Tag erfolgte die Ernährung ausschließlich durch Infusion von Zucker- und NaCl-Lösung. Später bestand die Ernährung aus Hundeflocken in verdünnter Milch und magerem Rinderhackfleisch, auch aus Hundevollnahrung und Frischfleisch.

Die körperliche Mobilisierung begann ab dem zweiten postoperativen Tag mit 2-3 kleinen Rundgängen über den Tag verteilt und wurde, auch im Hinblick auf die postoperativ eingeschränkte Lungenfunktion, nach Vermögen gesteigert, um die Lungenentfaltung zu fördern.

Die weitere medizinische Überwachung erfolgte anhand klinischer Befunde. Besondere Beachtung fand der auskultatorische Befund von Kreislaufsystem und Respirationstrakt. Körperliche Leistungsfähigkeit und neurologisches Erscheinungsbild sowie die Ausscheidungsfunktionen wurden ebenfalls regelmäßig überwacht. Auf eine Therapie im Sinne der Immunsuppression wurde in allen Fällen verzichtet.

11. Herzkatheterkontrolluntersuchung

Überlebende Tiere wurden am 7. postoperativen Tag in Barbituratintubationsnarkose einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt. Die Untersuchung erfolgte mit dem schon erwähnten Katheterspitzenmanometer und umfaßte die Druckregistrierung in Vorhöfen, Kammern und großen Arterien. Die Druckkurven wurden vom Achtkanalschreiber aufgezeichnet.

12. Pathologisch-anatomische Untersuchung

Die Herzen wurden nach der Abschlußuntersuchung bzw. bei vorzeitig verstorbenen Tieren möglichst unmittelbar nach Eintritt des Kreislaufstillstandes explantiert und in Formalin fixiert. Die pathologisch-anatomische Untersuchung erfaßte die makroskopischen und lichtmikroskopischen Befunde, wobei lichtmikroskopisch zwischen Herzmuskelschädigungen auf dem Boden einer Abstoßungsreaktion und solchen, die durch ischämische Konservierungsschäden bedingt waren, unterschieden wurde.

III. Ergebnisse

A. Überblick

Bei der Analyse der Konservierungsparameter, der postoperativen Hämodynamik und der Herzfunktionsbefunde ließen sich zwei deutlich voneinander abgrenzbare Gruppen unterscheiden.

Aufgrund von schlechtem, oder auch gänzlich fehlendem Koronarfluß wurden zwei Herzen nach Ende der Konservierung aus dem Versuch genommen. In einem Fall bestand eine Aorteninsuffizienz, die bis zum Ende der Konservierungsphase hohe Koronarflußraten vorgetäuscht hatte. Das Myokard war extrem kontrahiert, der Palpationsbefund entsprach einem "steinharten" Herzen (Versuch Nr.4).

Das zweite Herz, das nicht zur Transplantation kam (Versuch Nr.7), bot ebenfalls neben erniedrigten Flußraten und erhöhter Laktatproduktion ein palpatorisch steifes, ödematös verändertes Myokard. Wir perfundierten dieses Organ unter parabiologischen Bedingungen, worauf es einen regelmäßigen Schlagrhythmus aufnahm und dazu in der Lage war, gegen einen Gradienten von 80 mmHg auszuwerfen.

Vier transplantierte Organe erfüllten nicht das Versuchsziel einer Überlebenszeit von einer Woche, wobei in einem Fall auch das Abgehen vom Bypass nicht möglich war, in einem weiteren Fall das Abgehen zwar gelang, die Herzleistung jedoch zu keinem Zeitpunkt zufriedenstellend war.

Bei zwei Tieren dieser Gruppe war das Abgehen vom Bypass möglich, die Herzfunktion entsprach den Erwartungen jedoch nicht völlig. Beide Tiere konnten extubiert werden, die kardiale Situation besserte sich im weiteren Verlauf. Leider verloren wir die Tiere nach Überlebenszeiten von 26 und ca. 56 Stunden.

Vier Tiere erreichten das Ziel einer 1-wöchigen Überlebenszeit, ohne daß sie im Anschluß an die unmittelbar postoperative Phase weiterer herzwirksamer Medikamente bedurft hätten.

B. Konservierungsbeobachtungen

1. Gewicht

Abb. 4 zeigt die Gewichtszunahme der Herzen mit 1-wöchiger Überlebenszeit (Block A), die im Mittel $25\% \pm 2$ beträgt.

Block B stellt die Gewichtszunahme der transplantierten Herzen dar, die das Versuchsziel nicht erreicht hatten. Diese Organe hatten nach Perfusionsende ihr Ausgangsgewicht um $54\% \pm 11$ überschritten. Die Gewichtszunahme betrug mehr als das Doppelte dessen, was die Organe der "guten" Gruppe zugenommen hatten. Die nicht transplantierten Organe sind in dieser Aufstellung nicht miteinbezogen, zumal das Herz mit nachgewiesener Aorteninsuffizienz unter gänzlich anderen Bedingungen, die am ehesten denen einer Lagerungskonservierung glichen, den Konservierungszeitraum überdauerte. Hier betrug die Gewichtszunahme 24%. Das später parabiologisch reperfundierte Herz hatte während der Konservierung um knapp 38% von 80 auf 110 g an Gewicht zugelegt. Die parabiologische Versuchsphase dauerte 92 min. Nach diesem Zeitraum betrug das Herzgewicht 93 g, d.h. das Ausgangsgewicht war zwar noch um 16% überschritten, aber mehr als die Hälfte des Konservierungsödemes war zu diesem Zeitpunkt durch die Herztätigkeit schon wieder "abgearbeitet" worden.

2. Koronarfluß

Besonders deutliche Unterschiede zwischen "guten" und "schlechten" Herzen ergaben sich bei der Analyse der Koronarflußraten. Zwar wiesen vor allem die "guten" Herzen hohe Schwankungen bei den Ausgangswerten mit Flußgrößen zwischen maximal 90 ml/100g×min und minimal 45 ml/100g×min auf, doch lag das mit 45 ml/100g×min "flußschwächste" überlebende Organ noch immer um 12% über dem "flußstärksten" Organ der nicht transplantierten bzw. nicht überlebenden Gruppe, das zu Beginn der Konservierungsphase mit 38 ml/100g×min perfundiert wurde.

Noch deutlicher wird der Unterschied, wenn man nur die Organe der Tiere vergleicht, bei denen es später möglich war, vom Bypass abzugehen. Der Ausgangswert der später nur kurz überlebenden Tiere, im folgenden

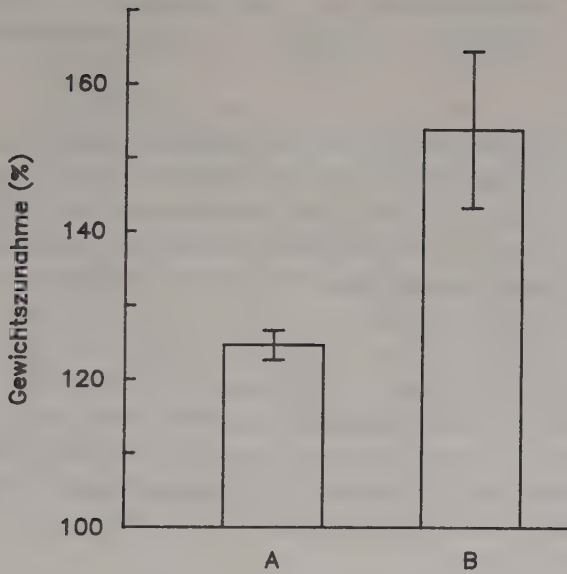


Abb. 4: Gewichtszunahme nach 20-24 h Perfusionskonservierung bei 4 Herzen mit postoperativ guter Funktion und einwöchiger Überlebenszeit nach Transplantation (A), sowie bei 4 Herzen mit unbefriedigender postoperativer Herzfunktion (B).

als die "schlechte" Gruppe bezeichnet, betrug im Mittel 19 ml/100g×min, der Wert zum Zeitpunkt des Konservierungsendes nur noch 13 ml/100g×min.

Drei von vier Organen der überlebenden Tiere, im folgenden als die "gute" Gruppe bezeichnet, wurden zu diesem Zeitpunkt noch mit deutlich mehr als 50 ml/100g×min perfundiert. Selbst das vierte Organ der Gruppe wurde bei Konservierungsende noch mit 27 ml/100g×min versorgt und lag damit um über 100% über der Versorgungsrate der "schlechten" Gruppe bei Perfusionsende. Abb.5 stellt die Koronarflußraten der "guten" und der "schlechten" Gruppe graphisch dar; nicht eingegangen in diese Darstellung sind die Flußraten der Versuche Nr.4 (Aortenklappeninsuffizienz), 6 und 7.

Der Koronarfluß von Herz 6, bei dem ein Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine nicht möglich war, lag mit einem Ausgangswert von 32- und einem Endwert von 18 ml/100g×min zu jedem Zeitpunkt über den Werten der Versuche 8, 9 und 10. Ähnlich verhält es sich mit Versuch 7, bei dem die tatsächliche Leistungsfähigkeit nicht im orthotopen Transplantationsversuch verifiziert wurde.

Zu diskutieren wird sein, ob entweder der Koronarfluß nicht als strenges Maß der Konservierungsgüte angesehen werden darf, oder aber, wie in Versuch 4, ein Abfluß von Perfusat durch die Aortenklappe falsch erhöhte Koronarflüsse vortäuschte. Eine zusammenfassende Auflistung der Gewichtszunahmen und der Entwicklung der Perfusatflußraten erfolgt in Abb.6.

3. Klinisch-chemische Untersuchungen

Beginnend ab Versuch Nr.6 wurden die Konzentrationen von Laktat und CPK im Perfusat bestimmt, um Anhaltspunkte bezüglich der Stoffwechselsituation bzw. des zellulären Myokardschadens zu gewinnen.

Die Ausgangswerte für Laktat lagen bei 0,15 mmol/l. Bei Perfusionsende waren die Werte in einem Fall (Versuch 6) unter den Ausgangswert gesunken, in zwei Fällen (Versuch 7 und 8) lagen sie geringfügig darüber. In zwei weiteren Fällen (Versuch 9 und 10) ließ sich ein Anstieg auf 0,645 bzw. 0,442 mmol/l registrieren.

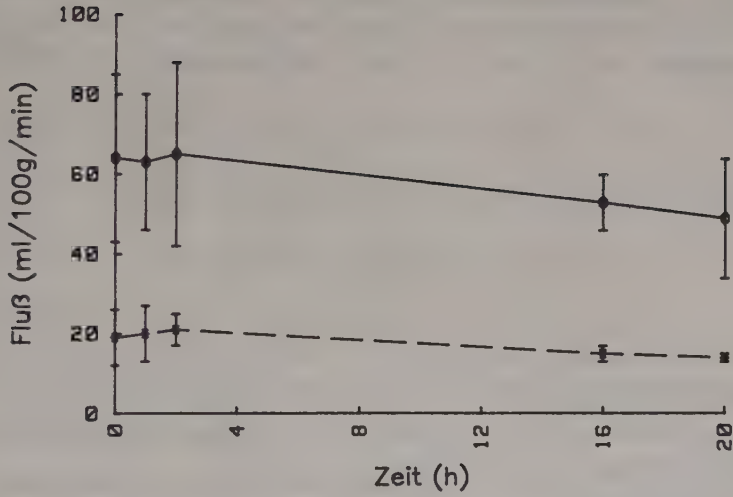


Abb.5: Flußreduktion nach 20 h intermittierender Perfusion von 4 Herzen mit guter postoperativer Funktion (durchgezogene Linie), sowie der 3 Herzen der schlechten Gruppe (gestrichelte Linie).

VERSUCH NR.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fluß in	0h	70	92	50	50	45	32	38	27	17	14
ml/100gxmin	1h	80	73	52	50	44	29	38	27	13	20
	2h	80	80	60	53	35	30	25	25	17	20
ZUM											
ZEITPUNKT	16h	58	57	56	>100	42	25	23	16	13	16
	18h	58	57	58	>100	30	18	15	16	13	15
	20h	58	57	56	>100	27	18	15	13	15	13
KÖRPERGEWICHT (kg)		20	16	16	17	20	16	17	17	17	15
HERZGEWICHT VOR KONSERVIERUNG (g)		121	124	109	141	127	111	80	104	129	117
HERZGEWICHT NACH KONSERVIERUNG (g)		152	151	137	176	158	154	110	154	214	172
ZUNAHME DES HERZGEWICHTS (%)		27	22	26	24	25	38	37	48	66	47

Abb.6: Numerische Zusammenstellung der Koronarfluß- und Gewichtsveränderungen aller an der Untersuchung beteiligten Organe.

Der myokardiale Zellschaden sollte durch die Perfusataktivität des zytoplasmatischen Enzyms Kreatinphosphokinase (CK) erfaßt werden. Die dabei erhobenen Befunde unterlagen Schwankungen im Bereich von 244 bis 1100 U/l. Alle Werte lagen, mit einer Ausnahme, nach 1-stündiger Konservierung (Versuch 6) unter der Bestimmungsgrenze. Es muß davon ausgegangen werden, daß die hohen Endwerte Folge eines Konservierungsschadens sind. Hätte ein zelluläres Leck seit Beginn der Konservierung bestanden, wäre anzunehmen, daß auch die 1-Stunden-Bestimmung meßbare Enzymaktivitäten zur Folge gehabt hätte. Die Einzelwerte für Laktat und CK sind in Abb.7 zusammengefaßt.

VERSUCH NR.	LAKTAT		CPK	
	1 h	post Perf.	1 h	post Perf.
6	0.272	0.177	34	1100
7	0.131	0.243	0	477
8	0.150	0.194	0	244
9	0.175	0.645	0	301
10	0.136	0.442	3	618

Abb.7: Laktat und CPK-Konzentrationen im Perfusat eine Stunde nach Beginn- und am Ende der Konservierung.

C. Postoperative Herzfunktion

1. Drucke und Blutgasanalysen

Die Kreislaufüberwachung erfolgte bis zum Zeitpunkt der Extubation bei allen Tieren anhand von EKG, der arteriellen und zentralvenösen Blutdruckwerte sowie durch Blutgasanalysen. Bei den Versuchen 8 und 9 wurden darüberhinaus LVP, LVedP, Aortenfluß, Schlagvolumen, maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und Muskelsegmentlängenverkürzung fortlaufend registriert.

Die Abb. 8 bis 14 stellen in der Reihenfolge arterieller Mitteldruck, zentralvenöser Druck, Atemminutenvolumen, inspiratorische O₂-Fraktion, arterieller PO₂, arterieller PCO₂ und Basenüberschuß die Entwicklung der Kreislauf- und Atemfunktionssituation während der unmittelbar postoperativen Phase dar. Diese Phase dauerte bis zur Extubation. Wie bei der graphischen Darstellung der Koronarflußparameter, wurden auch hier zwei Gruppen ("gut" und "schlecht") unterschieden. Einordnungskriterium zur jeweiligen Gruppe war die 1-wöchige Überlebenszeit. Die nicht transplantierten Herzen bzw. Herz 6, das nicht in der Lage war, die Kreislauflast zu übernehmen, finden in dieser Aufstellung keine Beachtung.

Wie aus der arteriellen Druckverlaufskurve hervorgeht, genügten bei der "guten" Gruppe zur Anhebung der naturgemäß niederen Ausgangswerte auf Größen um 80 mmHg Dobutamindosen zwischen 0,5 und 1,5 µg/kg×min. Auch unter langsamer Therapiereduktion konnten diese Tiere den Blutdruck adäquat aufrechterhalten.

Bei den Tieren der "schlechten" Gruppe gelang es trotz Katecholamintherapie (Dopamin 10-25 µg/kg/min, Dobutamin 4 µg/kg×min) nicht, den arteriellen Mitteldruck auf über 50-60 mmHg anzuheben. Wiederholtes krisenhaftes Absinken des Druckes wurde mit Calcium 20% therapiert. Erst nach Ablauf von ca. 12 Stunden konnte die Situation bei Mitteldruckwerten um 60 mmHg stabilisiert werden. Ein Tier konnte in dieser Phase kardial nicht rekompensiert werden. Sinkende systemische Drucke führten zunächst zum Sistieren der Nierenfunktion, später traten weite lichtstarre Pupillen als Zeichen der zerebralen Ischämie auf.

Abb. 8

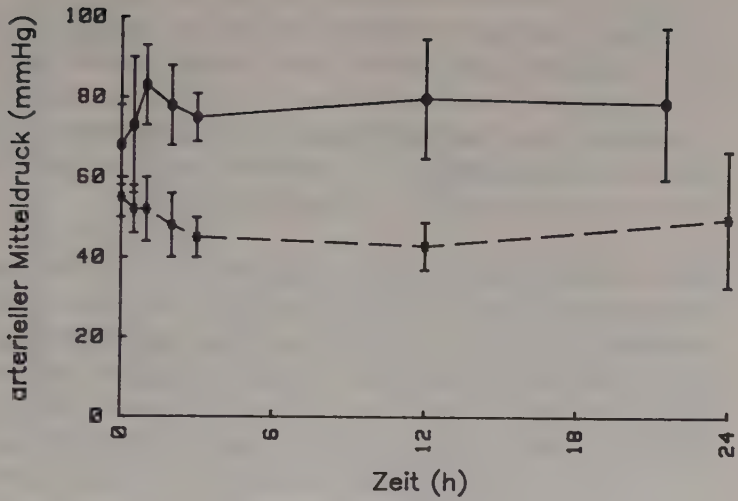


Abb. 9

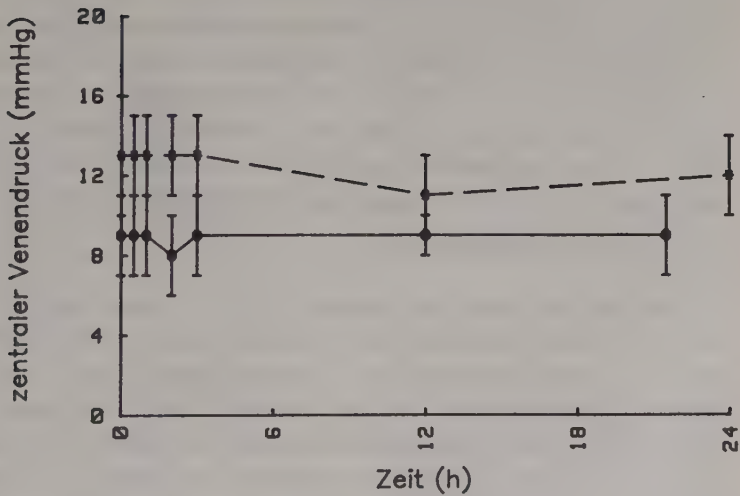


Abb. 8+9: Druckverlaufskurven des arteriellen Mitteldruckes und des zentralvenösen Druckes bis zum Zeitpunkt der Extubation.

"G" = durchgezogene Linie

"S" = gestrichelte Linie

Ein korrespondierendes Bild bieten die Verlaufskurven des zentralvenösen Druckes. Die beiden annähernd parallel zur Zeitachse verlaufenden Kurven liegen bei 9 mmHg für die "gute", bei 13 mmHg für die "schlechte" Gruppe. Gravierende Veränderungen zeigten sich in keiner der beiden Gruppierungen, eine mangelhafte venöse Füllung und ein daraus resultierendes zu geringes Preload als Ursache für unbefriedigende Druckentwicklung konnten in jedem Fall ausgeschlossen werden.

Sinnvollerweise müssen die Abb. 10 bis 14 als Einheit betrachtet und besprochen werden. Um die Atmungsparameter und den Säure-Base-Haushalt kompensiert zu halten, benötigten alle Tiere unmittelbar nach Beendigung der EKZ Atemminutenvolumina von 260-300 ml/kg×min bei einem Atemluftsaauerstoffanteil (FiO_2) von 0,8. Dieser konnte im Verlauf von 4-6 Stunden nach Beendigung des Bypass bei ebenfalls allen Tieren auf etwa 0,5 reduziert werden, wobei die arteriellen PO_2 -Werte im Bereich von 150-200 mmHg lagen. Nur bei Tieren der "guten" Gruppe war es jedoch möglich, im gleichen Zug die Atemminutenvolumina auf ca. 220 ml/kg×min zu reduzieren, ohne daß der PCO_2 den physiologischen Bereich um 40 mmHg verlassen hätte. Bei den Tieren der "schlechten" Gruppe wird die respiratorische Kompensation im Laufe von 12 Stunden zwar erreicht, dies jedoch nur unter Beibehaltung des AMV um 300 ml/kg×min. Der Versuch einer Reduktion, um die Tiere langsam von der Beatmung zu entwöhnen, führte hier zum Wiederanstieg des PCO_2 .

Im Zuge der Kreislaufstabilisierung, etwa 12 Stunden nach Bypassende, trat eine respiratorische und ebenso eine metabolische Verbesserung ein. Alle Tiere der "schlechten" Gruppe wiesen zeitweise BE-Werte um minus 5, teilweise auch deutlich darunter, auf. Bei einem Absinken unter -5 BE wurde mit Natriumbikarbonat interveniert. So konnte die anfangs kombinierte respiratorisch-metabolische Azidose im Verlauf von 24 Stunden in eine kompensierte, leichte metabolische Azidose überführt werden.

Außer geringgradig erhöhten PCO_2 -Werten, die unmittelbar nach Beendigung der EKZ auftraten und über ein gesteigertes Atemminutenvolumen problemlos ausgeglichen werden konnten, waren die Tiere der "guten" Gruppe im Hinblick auf den Säure-Base-Haushalt unauffällig. Sie wurden mit normalen Blutgasbefunden nach 20-23 Stunden extubiert.

Abb. 10

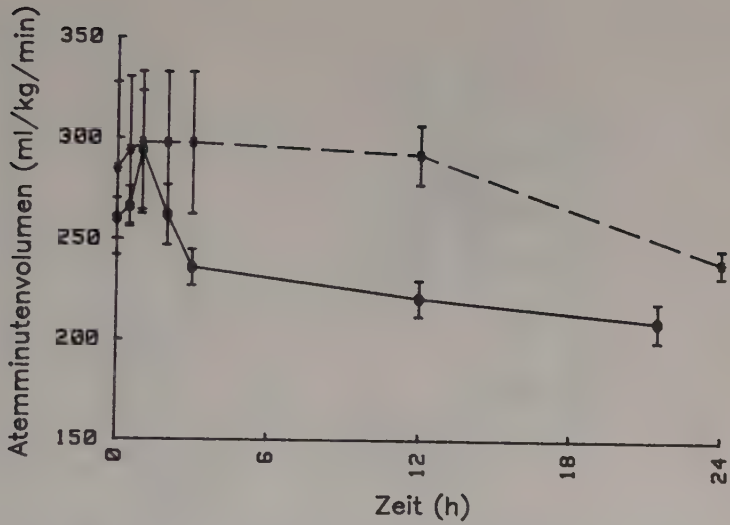


Abb. 11

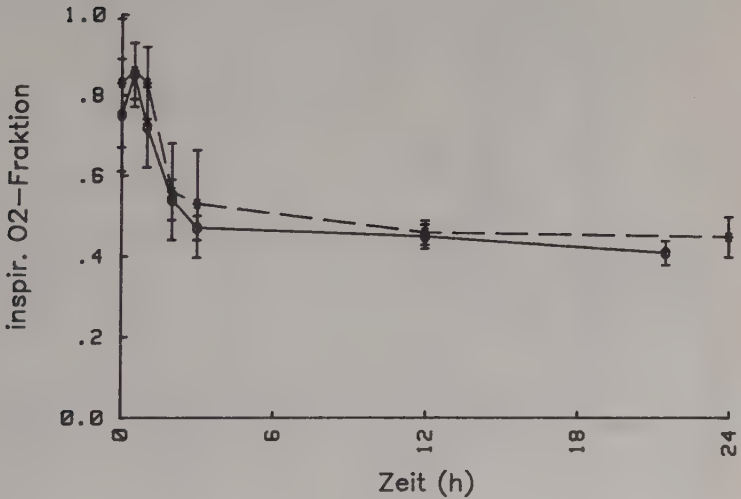


Abb. 10+11: Atemminutenvolumen und Luftsauerstoffanteil-
bedarf bis zum Zeitpunkt der Extubation.

"G" = durchgezogene Linie

"S" = gestrichelte Linie

Abb. 12

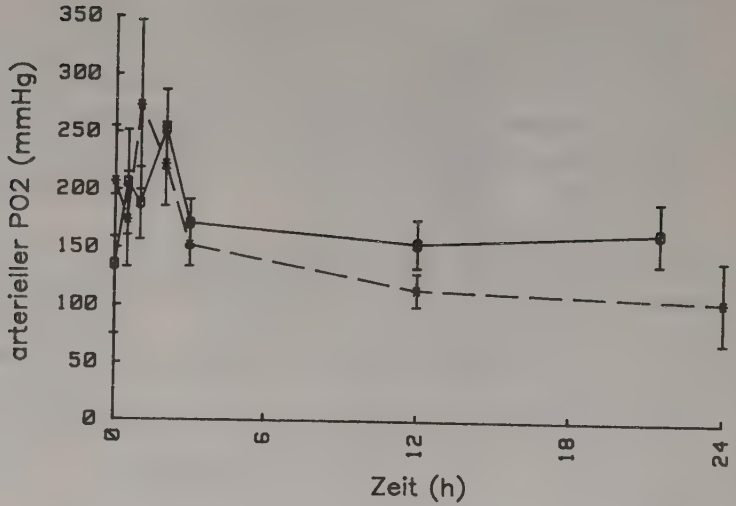


Abb. 13

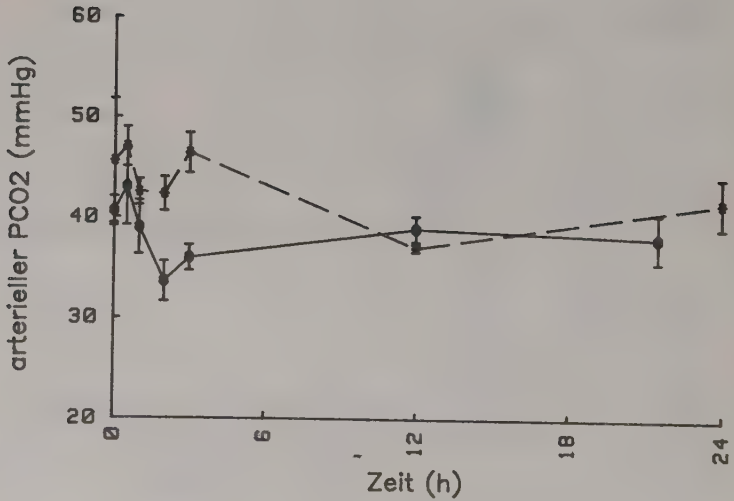


Abb.12+13: Entwicklung des Sauerstoff- und Kohlendioxid-
partialdruckes im arteriellen Blut bis zum
Zeitpunkt der Extubation
"G" = durchgezogene Linie
"S" = gestrichelte Linie

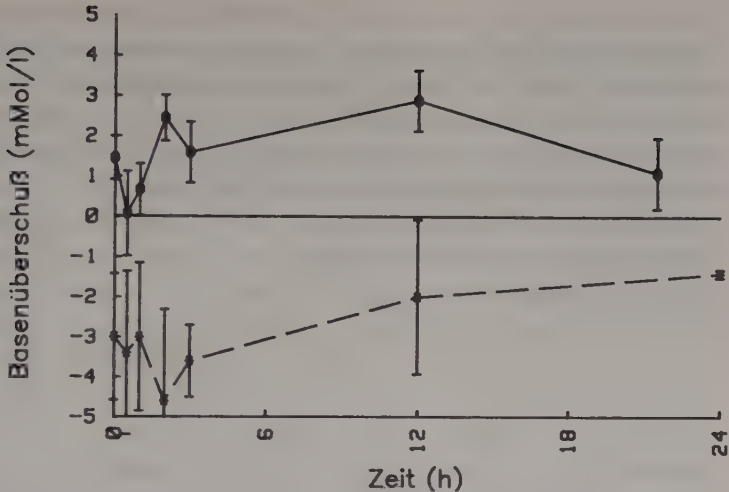


Abb.14: Verlaufskurven des Basenüberschuß' der guten Gruppe (durchgezogene Linie), sowie der schlechten Gruppe (gestrichelte Linie) bis zum Zeitpunkt der Extubation.

2. Hämodynamische Parameter

Die postoperative Kreislauftsituation war in allen Fällen, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß, gekennzeichnet von Störungen im Bereich der Erregungsbildung und Erregungsleitung. Der häufige Wechsel der Zentren der Erregungsbildung zog eine Abnahme der Auswurfvolumina und als deren Folge sinkende systemische Blutdruckwerte nach sich. Die Rückkehr zu Sinus-Rhythmus resultierte in fast sofortiger Normalisierung aller Größen. Erholung und Stabilisierung der Herzfunktion sowie Aussehen und Erscheinungsform einiger typischer Komplikationen werden im folgenden am Beispiel von Originalregistrierungen besprochen. Zu jedem Bild wird die Nummer des Versuches sowie der Buchstabe G für "gute" Gruppe oder S für "schlechte" Gruppe angegeben.

Unmittelbar nach Abgehen vom Bypass entstand die Registrierung in Abb.15(3G). Als typische Frühkomplikation ist ein häufiger Wechsel der Erregungsbildungszentren zu sehen. Hier fand der Wechsel zu jedem zwei-

ten Schlag statt, wobei die Frequenz zwischen 2 und 3 Schlägen pro Sekunde wechselte. An zwei Stellen fehlen im abgebildeten Streifen Kammerkomplexe gänzlich. Dieser Kammerausfall fand, ebenfalls relativ regelmäßig, alle 8 bis 10 Schläge statt. Die daraus entstehende Kammerüberfüllung zog eine relative Trikuspidalklappeninsuffizienz, in der Abbildung durch Pfeile gekennzeichnet, nach sich. Der rechte Vorhofdruck lag im Mittel bei 8 mmHg und sprach, isoliert betrachtet, für eine zufriedenstellende Herztätigkeit.

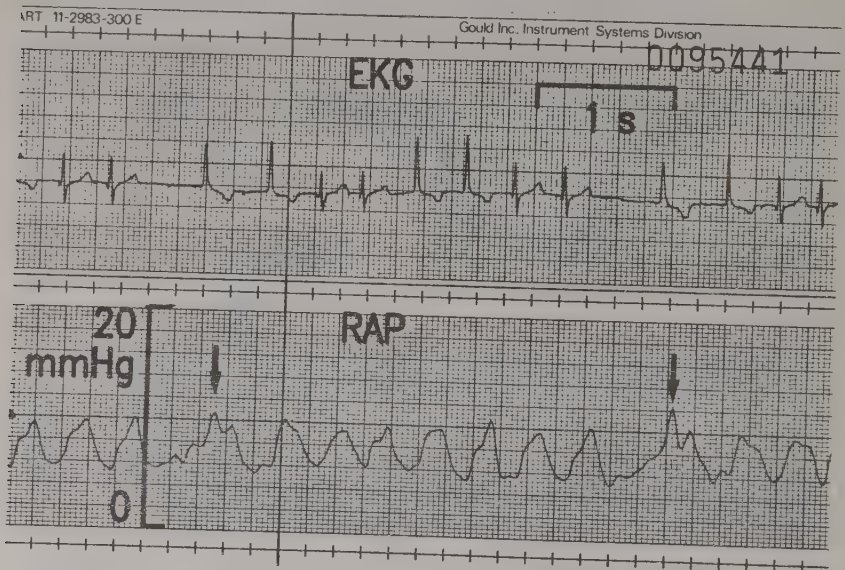


Abb. 15: Versuch 3(G), Rhythmusstörungen und relative Trikuspidalklappeninsuffizienz unmittelbar nach Abgehen vom Bypass

Das nächste Bild (Abb.16, ebenfalls Versuch 3G, 4 h post Bypass) demonstriert ein langsames Absinken der Herzfrequenz von 110 auf 90/min. Hier stand die Frequenzänderung also nicht mit einem Wechsel des Erregungsbildungszentrums in Zusammenhang, sondern deutet auf eine Ermüdung des z.Zt. führenden Erregungszentrums hin. Der Aortendruck reagierte auf die veränderten Bedingungen- sowohl während der Phase der Frequenzminderung als auch nach Stimulation durch Calcium- sichtbar schneller als der relativ träge zentralvenöse Druck. Auch die Rückkehr zur Ausgangsfrequenz dauerte deutlich länger als die systemische Drucksteigerung, die somit überwiegend als Ausdruck der gesteigerten Inotropie gewertet werden muß.

Frequenzabfälle, die in unterschiedlichem Ausmaß bei allen Versuchen auftraten, waren durch Calcium 20% in Einzeldosen von 1 ml therapierbar. Eine nicht unwesentliche Rolle bei der Calciumverarmung spielte während dieser Phase die kontinuierliche Zufuhr von Citratblut zum Ausgleich des Drainageverlustes.

Ebenfalls aus Versuch 3(G), jedoch zum Zeitpunkt 17 und 20 Stunden post Bypass, stammen die Registrierungen der nächsten Abbildung (Abb.17). Im ersten Abschnitt (17 Stunden post Bypass) konnte der langsame Frequenzrückgang durch körpereigene Gegenregulation ausgeglichen werden. Der arterielle Mitteldruck blieb konstant bei Werten um 80 mmHg, während der zentrale Venendruck langsam von 10 auf 12 mmHg anstieg.

Der zweite Teil der Abbildung wurde drei Stunden später registriert. Hier versagte der Eigenregulationsmechanismus, als ein drastisches Absinken der Herzfrequenz von 110 auf 70/min innerhalb kurzer Zeit den arteriellen Mitteldruck von 100 mmHg auf 80 mmHg absinken ließ. Das trägere Reaktionsmuster des zentralen Venendrucks verursachte hier nur einen geringfügigen Anstieg von 9 auf 10 mmHg.

Insgesamt gestaltete sich die Kreislautsituation bei dem Tier aus Versuch 3, der als typischer Vertreter der "guten" Gruppe gelten kann, mit Ausnahme der genannten Frequenzstörungen, unauffällig. Wie bei allen anderen Tieren der "guten" Gruppe konnte unmittelbar nach Abgehen vom Bypass auf den Einsatz eines künstlichen Herzschrittmachers verzichtet werden. Allerdings wurde bei diesem Tier, als einzigem dieser Gruppe,

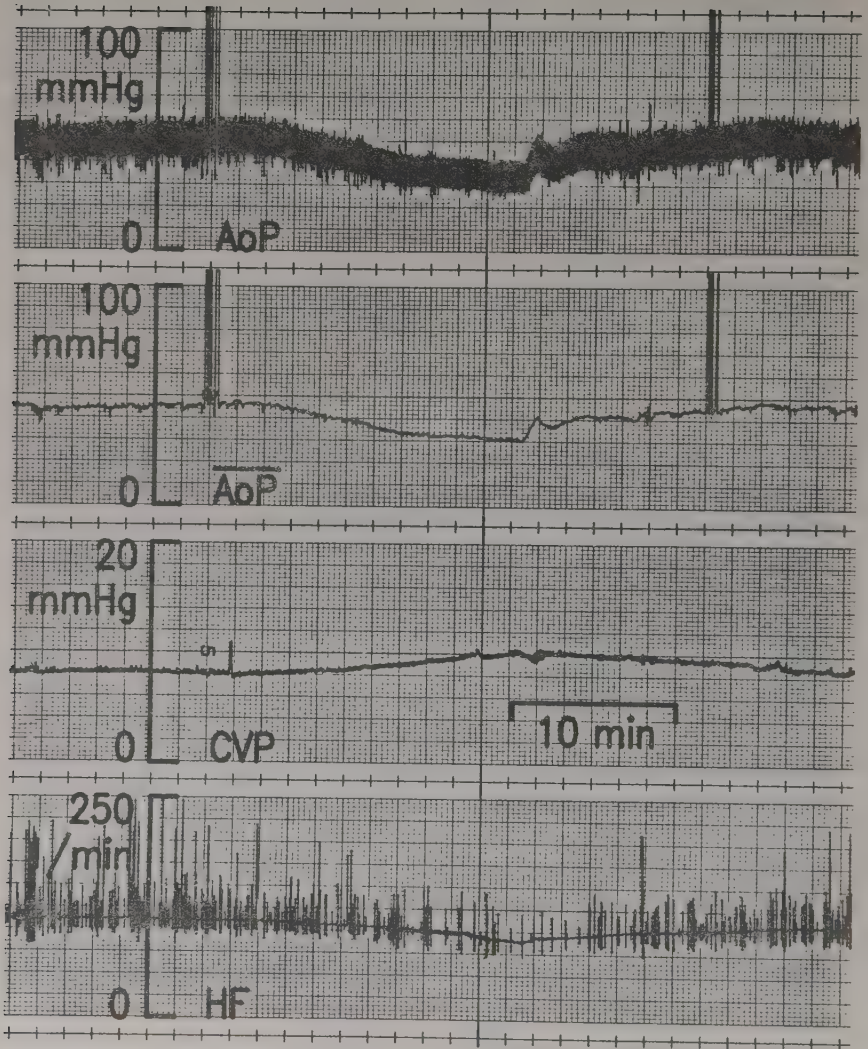


Abb.16: Versuch 3(G), langsames Absacken von Frequenz und arteriellem Mitteldruck bei Anstieg des ZVD ca. 4 h nach Bypassende.

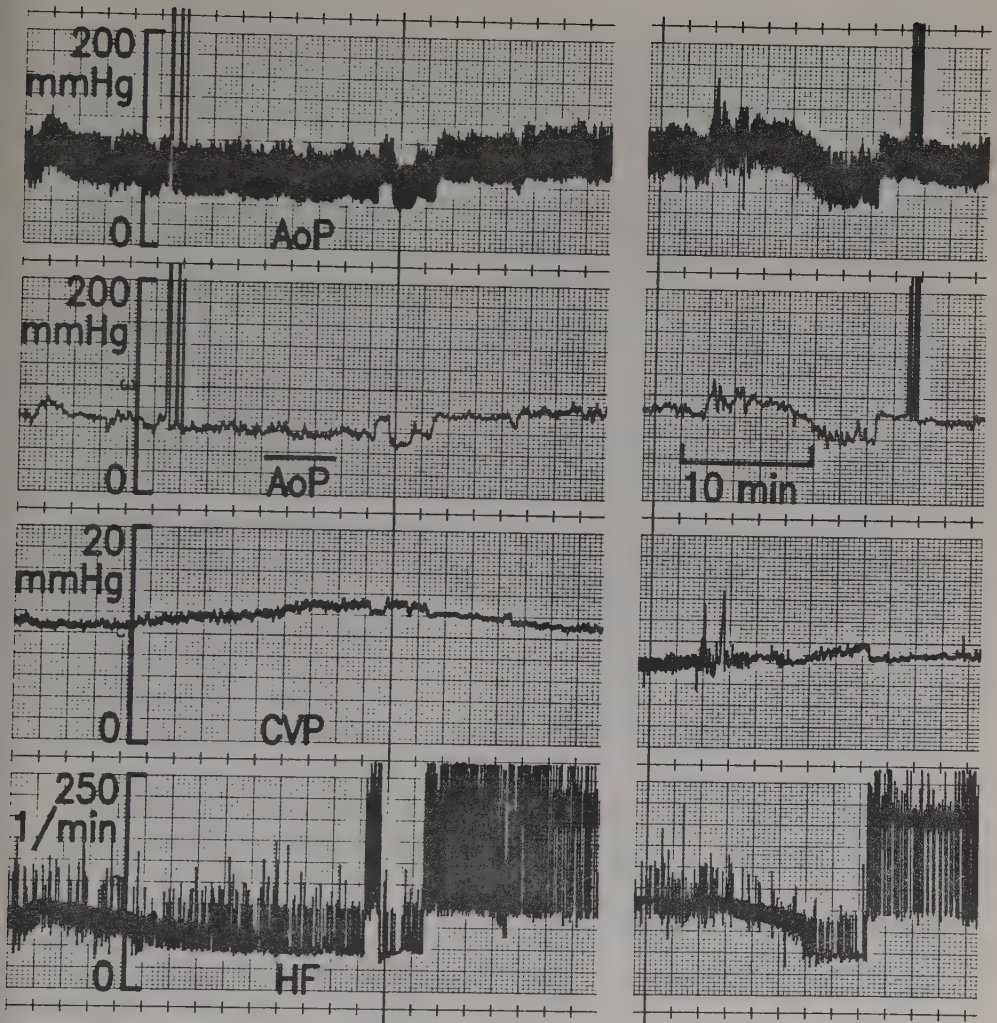


Abb.17: Versuch 3(G), Unveränderter systemischer Druck bei langsamen Frequenzrückgang 17 h post Bypass durch körpereigene Gegenregulation. 3 Stunden später Versagen dieses Mechanismus bei schnellem Frequenzabfall.

künstliche Herzstimulation zu einem späteren Zeitpunkt nötig. Die bradykarde Phase trat am Morgen des ersten postoperativen Tages auf, der Schrittmacher konnte jedoch nach etwa vier Stunden wieder ausgeschaltet werden. Zu einem weiteren derartigen Ereignis kam es nicht.

Neunzig Minuten nach Beendigung der EKZ wurden die Registrierungen der Abb. 18 aus Versuch 9(S) geschrieben. Dargestellt sind in der Reihenfolge von oben nach unten die Muskelsegmentlänge, der linksventrikulär-enddiastolische Druck, der linksventrikuläre Druck, der Aortendruck und der Aortenfluß. Die parallel zur kleinen Herzachse implantierten, piezoelektrischen Wandler messen Myokardsegmentlängenveränderungen über den gesamten Verlauf des Herzzyklus. Nach Öffnung der Mitralklappe kommt es zunächst zu einem schnellen Anstieg der Segmentlänge. Bei Sinusrhythmus tritt ein kleiner, haubenförmiger Gipfel zum Zeitpunkt der Vorhofsystole auf. Die systolische Kammerfaserverkürzung erreicht erst nach Öffnung der Aortenklappe ihre größte Geschwindigkeit (größte Steigung der Kurve) und bleibt dann bis zum Beginn der Relaxationsphase unverändert. Die Verkürzungsamplitude ΔL_{ej} , gemessen vom Zeitpunkt der Aortenklappenöffnung bis zu deren Schluß, wurde von ERBEN (37) für parallel zur kleinen Herzachse implantierte Wandler mit 12,5% bestimmt, wobei die Segmentlänge zum Zeitpunkt der Aortenklappenöffnung gleich 100% gesetzt wird. Anhand von Kurvenform und Kontraktionsamplitude bzw. deren Veränderungen im Laufe des Messungszeitraumes können z.B. Zeichen eines ischämischen Schadens, die als Hypo-, Dys- oder Akinesien auftreten, aber auch Veränderungen der Pre- und Afterloadgrößen, als Parameter der myokardialen Leistungsfähigkeit, diagnostiziert werden.

Im vorliegenden Beispiel trat bei den gekennzeichneten drei aufeinanderfolgenden Herzaktionen eine jeweils von einem Schlag zum nächsten verringerte Repolarisationszeit auf, mit der Folge einer ebenso abnehmenden Segmentlängenverkürzung. Vor dem ersten der drei markierten Schläge war eine reguläre Kammeraktion ausgefallen, die Segmentlängenverkürzung von 13,3 mm auf 11,1 mm entsprach 16,5% und liegt um 4% über dem von Erben genannten Normwert. Jedoch ist zu beachten, daß die fehlende vorangegangene Kammerkontraktion eine erhöhte Kammerdehnung zur Folge hatte. Die nächste, verfrühte Ventrikelkontraktion begann, bevor eine vollständige Füllung stattfinden konnte. Hier entsprach die Segmentlängenverkürzung von 13,3 mm auf 12,0 mm einer Abnahme um 9,8%.

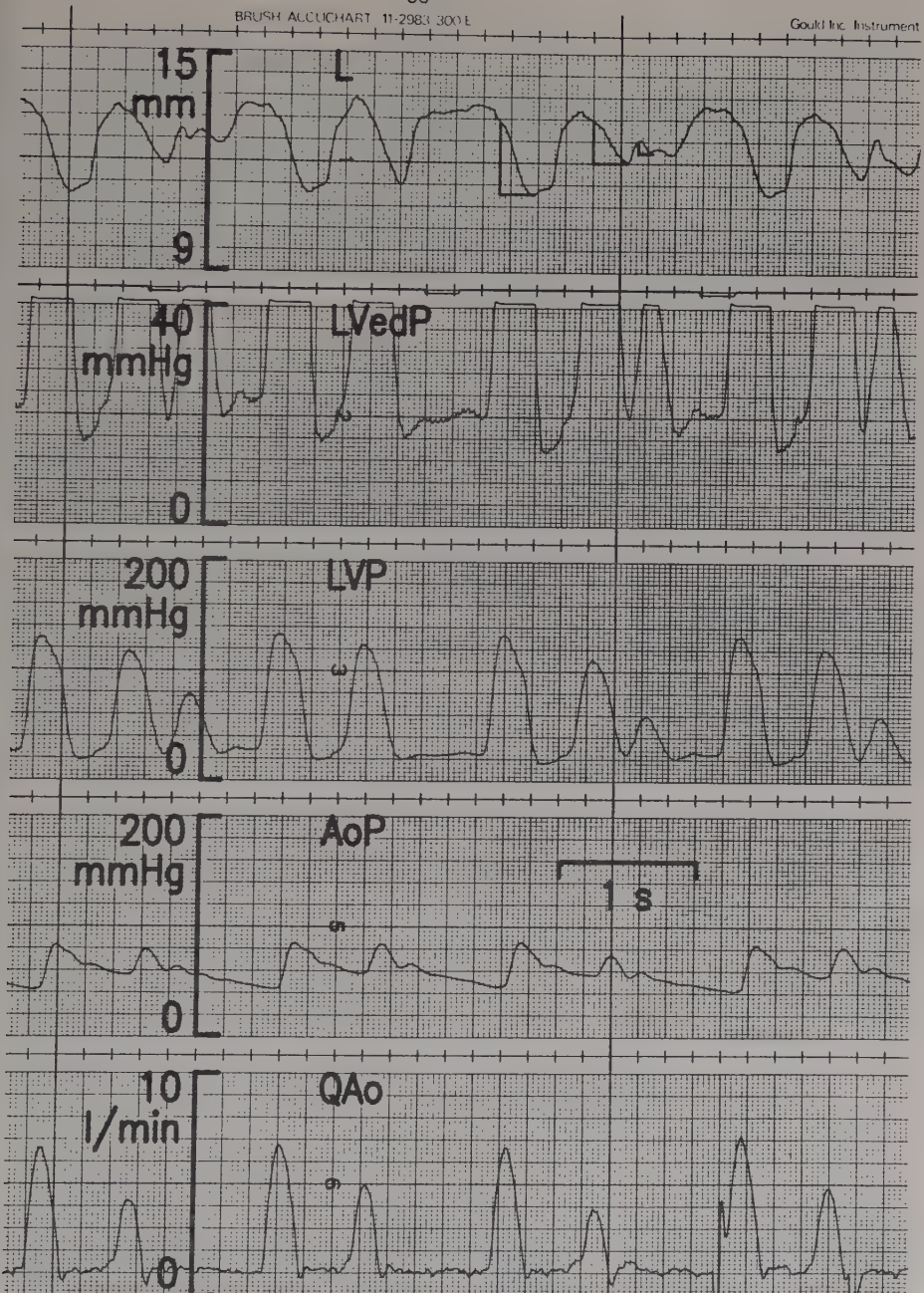


Abb.18: Versuch 9(S), Rhythmusstörungen mit Pulsdefizit

90 min nach Bypassende.

Der dritte markierte Zyklus folgte nach nochmals verminderter diastolischer Füllung, so daß die Segmentlänge, die bei Kontraktionsbeginn 12,6 mm maß, aufgrund fehlender Vordehnung, d.h. Füllung, sich nur um insgesamt 2,4% auf 12,3 mm verkürzen konnte. Dies führte im Ventrikel zwar noch zu einer Druckentwicklung von 60 mmHg, genügte aber nicht mehr, um eine Öffnung der Aortenklappe herbeizuführen. ΔL_{ej} beträgt in diesem Falle daher 0%. Dementsprechend verläuft die Aortenflußkurve für diesen Herzzyklus auf der Nulllinie. Das soeben beschriebene Phänomen wiederholte sich auch bei den drei folgenden Schlägen.

Zusätzlich zu den herzhrythmusabhängigen Auswurfbefunden stellte sich ein Druckgradient bis 40 mmHg zwischen linkem Ventrikel und Aorta dar. Auch der auf 20 mmHg erhöhte LVedP deutete auf einen stenosierenden Prozeß hin. Das Gewicht des Organes betrug vor Konservierung 141 g und lag damit, bezogen auf das Spendergewicht von 17 kg, über der Norm. Der Empfänger, ein Geschwistertier des Spenders, hatte bei gleichem Körpergewicht ein deutlich kleineres eigenes Herz, so daß der Thoraxverschluß intraoperativ Schwierigkeiten bereitete. Die Klappenverhältnisse des Transplantates stellten sich unauffällig dar, eine iatrogene postvalvuläre Stenose konnte durch die pathologisch-anatomische Untersuchung ausgeschlossen werden.

Wie bei Versuch 3(G), bot auch das Tier aus Versuch 8(S) einen häufigen Wechsel der Erregungsbildungszentren. Abb.19 entstammt einer Registrierung, die 22 Stunden post Bypass entstand.

Das EKG zeigt Sinus-Rhythmus, der von drei Extrasystolen aus dem AV-Knoten unterbrochen wird. Die dabei eintretende ungünstigere hämodynamische Situation läßt sich auch an allen anderen registrierten Größen ablesen. Während bei Sinusaktionen und einer Vorlast von 8-10 mmHg Ventrikelspitzendrucke von 95 mmHg und ein Aortendruck von 75 mmHg erreicht wurden, sanken diese Werte unter Extrasystolie und einer Ventrikelvordehnung von 4 mmHg auf systolisch 80 mmHg im Ventrikel bzw. 65 mmHg in der Aorta ab. Der Druckgradient war auch in diesem Fall nicht Folge der Anastomose. Bei einer Herzfrequenz von 140/min und einem Schlagvolumen bis 15 ml betrug das Herzminutenvolumen unter Sinusrhythmus um 120 ml/kg×min, wobei Spitzenflußraten von 7,5 l/min in der Aorta gemessen wurden. Extrasystolen führten zu einer Abnahme des

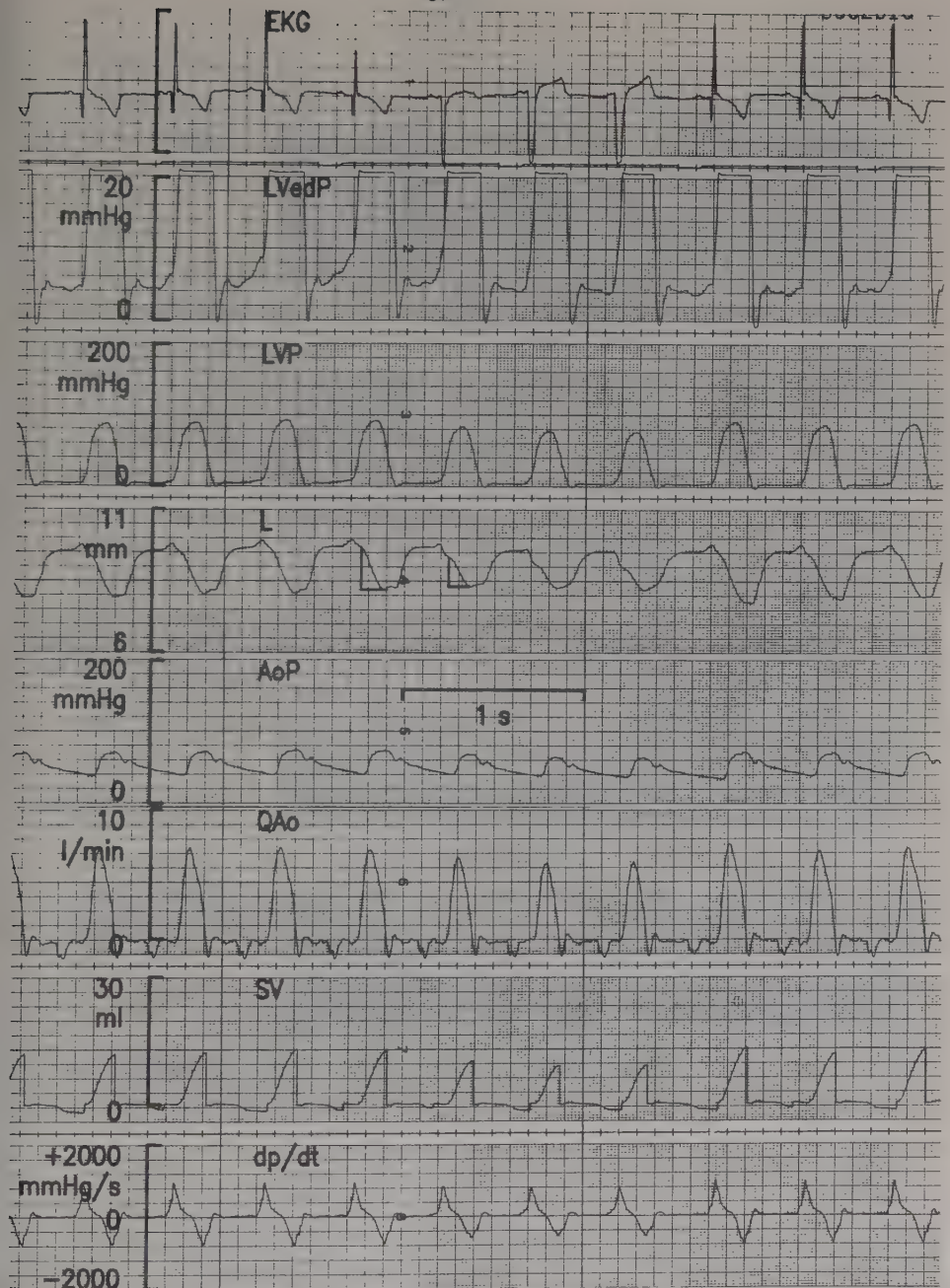


Abb. 19: Vers. 8(S), 22 h post Bypass. Supraventrikuläre Extrasystolen führen zu eingeschränkten Druck- und Auswurfgrößen.

Schlagvolumens von 15 ml auf 12 ml, d.h. um 20%. Bei derartigen Phasen nahm die Herzfrequenz geringfügig zu, während das Herzzeitvolumen um etwa 20% abnahm. Auch die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit reduzierte sich von ca. 1500 mmHg/s bei Sinusrhythmus auf 1000 mmHg/s unter Extrasystolie.

Ein Vergleich der Segmentlängenveränderungen vervollständigt das Bild. Während unter Sinusrhythmus und guter Füllung die Segmentlänge zum Zeitpunkt der Aortenklappenöffnung 9,6 mm betrug, und eine Verkürzung um 13,5% auf 8,3 mm folgte, maß die Segmentlänge aufgrund der geringeren Vordehnung während der Extrasystolie bei Aortenklappenöffnung nur 9,3 mm. Die Verkürzung um 9,7% auf 8,4 mm lag unter dem Normbereich. Bei Betrachtung der Längenmeßkurven lassen sich weiterhin diastolische Dehnungen als Zeichen der noch immer stattfindenden Vorhofkontraktion nachweisen. Allerdings erscheint der systolische Kurvenabfall aufgrund der geringeren Verkürzungsgeschwindigkeit nun abgeflacht. Die Rückkehr zu Sinusrhythmus hatte die sofortige Normalisierung der Ventrikeldruckwerte zur Folge, jedoch betrug die Kontraktionsamplitude beim ersten Sinusschlag nun 18%. Eine Normalisierung der übrigen Messparameter erfolgte bis zum Ende des dritten Herzzyklus nach Rückkehr zu Sinusrhythmus.

Auch Abb. 20 stammt aus Versuch 8(S); die Registrierung erfolgte etwa eine Stunde nach der vorangegangenen Abbildung, also 23 Stunden nach Bypassende. Hier hielt der Druckabfall auf 60 mmHg systemischer Mitteldruck etwa 90 sek lang an, bevor eine Rückkehr zum ursprünglichen Wert von 70 mmHg erreicht wurde. Auch hier läßt sich ein Wechsel des Erregungszentrums als Ursache der Störung am veränderten EKG erkennen.

Bereits wenige Minuten später übernahm der Sinusknoten wieder die Führung. Abb. 21 zeigt das Bild völlig normalisierter Verhältnisse.

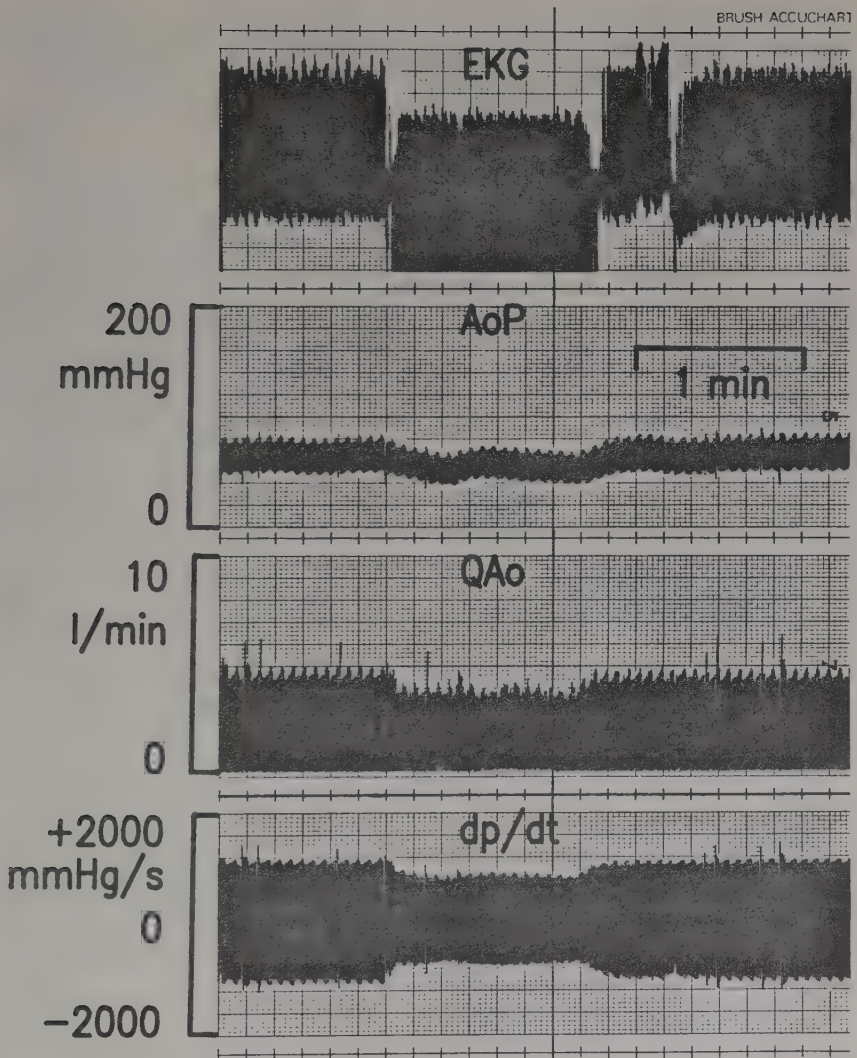


Abb.20: Versuch 8(S), 23 h post Bypass.

Eine ca. 60 sek anhaltende Kammertachykardie führt zu verringerten Druck- Fluß- und Druckanstiegsgeschwindigkeiten.

Abb. 22 vergleicht Stationen des Versuches 8(S) zu verschiedenen Zeitpunkten. Zu beachten ist, daß die hier aufgetragenen Segmentlängen ΔL die Längenveränderungen während des gesamten Kontraktionsvorganges, d.h. von Enddiastole bis Endsystole, wiedergeben.

Das kleinere Druck-Längendiagramm beschreibt die Situation eine Stunde nach Abgehen vom Bypass. Um einen Mitteldruck von 60 mmHg zu erzielen, benötigte der linke Ventrikel Füllungsdrucke von 15 mmHg. Hierbei betrug die enddiastolische Segmentlänge 10,1 mm, die endsystolische Segmentlänge 8,3 mm, entsprechend einem Gesamt- ΔL von 17,8%.

23 Stunden später erreichte der arterielle Mitteldruck 80 mmHg. Bei einem auf 6-8 mmHg gesunkenen lVedP konnte sich das Segment diastolisch nun auf 10,3 mm ausdehnen, während es sich systolisch auf 7,9 mm verkürzte. Im Zuge der Rekompensation hatte ΔL mit 23,3% annähernd den von Erben (37) benannten Normwert von 25% erreicht.

3. Klinischer Befund

Neben mindestens stündlichen Blutgasanalysen und der fortlaufenden Kontrolle der arteriellen und zentralvenösen Blutdruckwerte wurden die Tiere auch anhand der Ausscheidungsmengen von Darm und Niere sowie über den Volumenverlust über die Drainagen überwacht. Mit Ausnahme von Versuch 10, bei dem das Tier noch während der ersten Nacht verstarb, konnte die Thoraxdrainage jeweils am Morgen des ersten postoperativen Tages entfernt werden, nachdem über mindestens drei Stunden das geförderte Volumen < 10 ml/h betragen hatte und serösen Charakter aufwies. Die Drainageverluste nahmen Werte zwischen 185 und 805 ml an, verlorengegangenes Volumen wurde mit Citratblut substituiert.

Die Harnproduktion bewegte sich meist um 15 ml/h, bei deutlichem Unterschreiten dieser Marke wurde mit Furosemid in Dosen a 10 mg der Harnfluß wieder in Gang gebracht. Nur in einem Fall, bei Versuch 10, genügte der systemische Perfusionsdruck nicht zur Aufrechterhaltung der Harnausscheidungsfunktion, so daß 5 Stunden nach Abgehen vom Bypass ein anurisches Stadium eintrat, das durch hohe Dosen von Furosemid nicht durchbrochen werden konnte. Im weiteren Verlauf entwickelte sich außerdem eine schwere, therapieresistente Hyperkaliämie. Bei lichtstarren

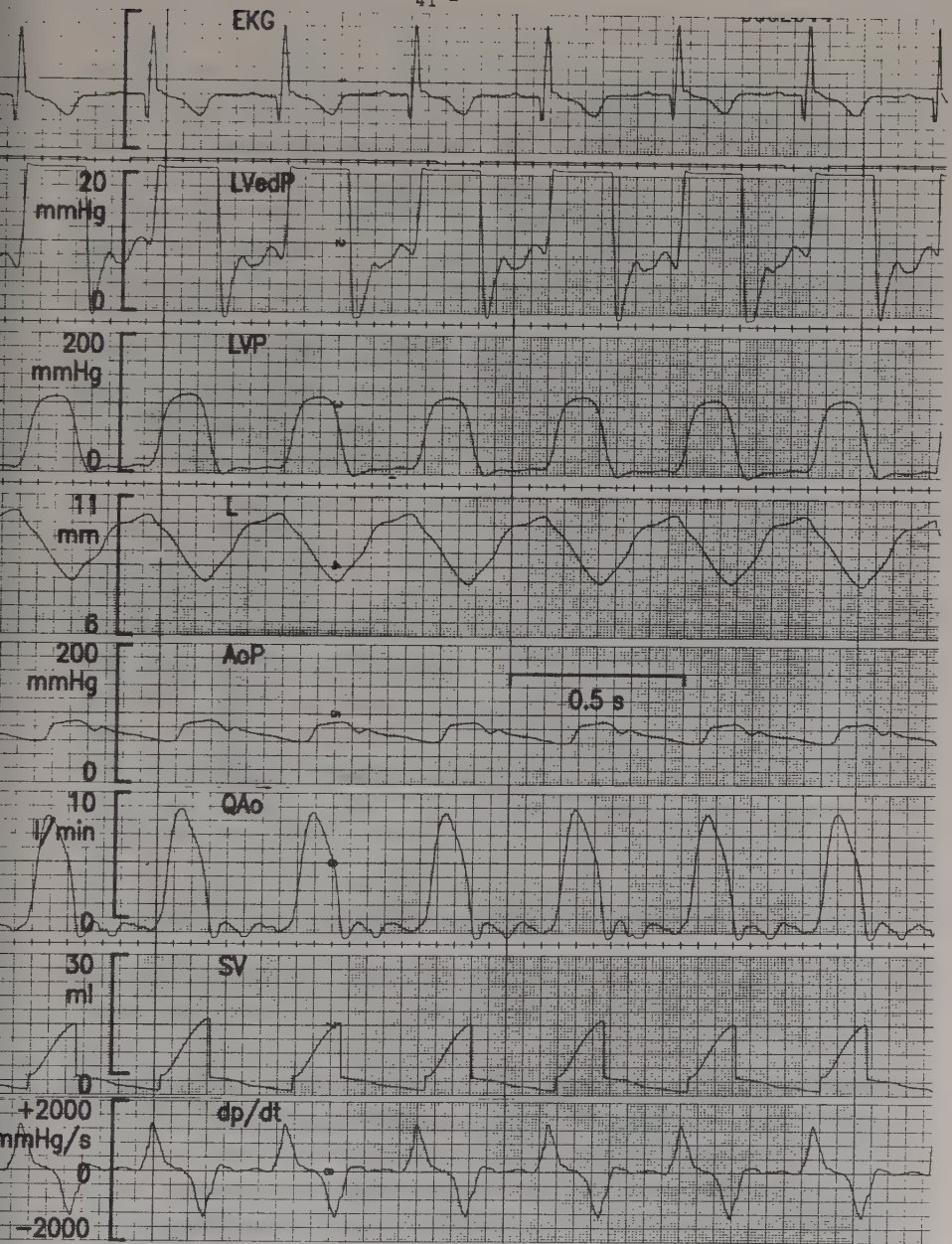


Abb.21: Versuch 8(S), 23 h post Bypass. Normale Druck- und Volumen-
auswurfgrößen nach Rückkehr zu Sinusrhythmus.

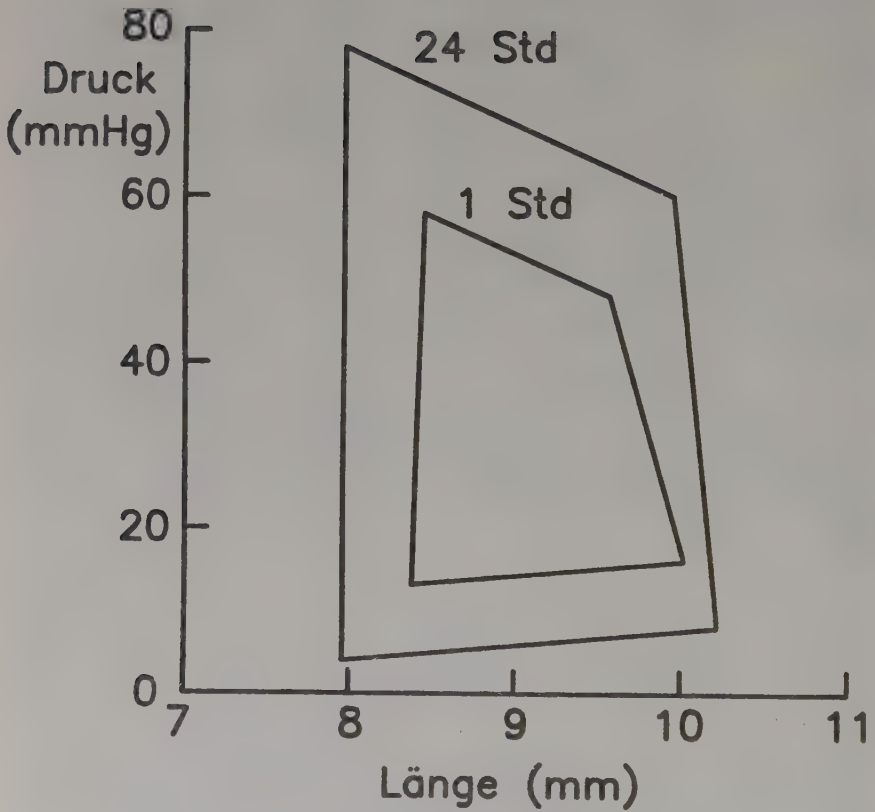


Abb.22: Versuch 8(S), Druck-Längendiagramme 1 h und 23 h post Bypass.

Ödemabbau und Erholung der Herzfunktion ermöglichen 23 h post Bypass eine bessere diastolische Ventrikelschlauffung; trotz deutlich reduzierter Füllungsdrucke entwickelt der Ventrikel mehr Druck durch gesteigerte systolische Faserverkürzung

Pupillen und einem systemischen Spitzendruck von 40 mmHg wurde der Versuch nach 16 Stunden abgebrochen. Flüssigkeitsverluste über den Darm spielten in keinem Fall eine Rolle.

Die Tiere aus den Versuchen 8 und 9 konnten erst nach 26 bzw. 30 Stunden extubiert werden und erreichten das Bewußtsein nicht völlig. Angebotenes Wasser wurde von beiden in geringen Mengen angenommen, Nahrung jedoch abgelehnt. Zu keinem Zeitpunkt war es möglich, die Tiere zu mobilisieren, so daß sich auskultatorisch entsprechende Dämpfungsbezirke in den abhängigen Lungenarealen ausmachen ließen. Die Atemfrequenzen betrugen um 35/min.

Bei stabilisierten Kreislauf- und Rhythmusverhältnissen wurden die engmaschigen Überwachungen in Versuch 8 gegen Ende des zweiten Tages eingestellt. Das Tier verstarb aus letztlich ungeklärter Ursache.

Auch der Hund aus Versuch 9 konnte am Nachmittag des ersten postoperativen Tages trotz eines Druckgradienten von 50 mmHg, aber stabilen Verhältnissen, von der Dauerüberwachung genommen werden. Die medikamentöse Therapie war zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eingestellt worden. Der Tod trat, 26 Stunden post Bypass, sehr plötzlich ein. Da Bewußtseinsverlust bei anfangs unveränderter Kreislauffunktion vorlag, wurde als Todesursache ein arterielle Gehirnembolie mit in Betracht gezogen.

Der postoperative Abschnitt war bei den überlebenden Tieren von zwei deutlich abgrenzbaren Stadien geprägt. Das anfängliche, "intensivpflegebedürftige" Stadium dauerte in zwei Fällen bis zum Morgen des dritten, in den beiden anderen Fällen bis zum zweiten postoperativen Tag.

Im Verlauf des ersten postoperativen Tages stellte sich bei allen Tieren ein stabiler Sinusrhythmus mit Frequenzen zwischen 130 und 160/min ein. Wie erwähnt, bedurfte es nur in einem Fall zu Beginn des ersten Tages externer Schrittmacherstimulation zur Aufrechterhaltung ausreichender Herzfrequenzen und Auswurfleistungen. Die Episode war auf die Dauer von etwa vier Stunden begrenzt.

Auskultatorisch waren bei allen Tieren grobe basale Rasselgeräusche neben atelektatischen Dämpfungsbezirken nachweisbar, ohne daß jedoch Zei-

chen einer gravierenden Dyspnoe auftraten. Die Atemfrequenzen bewegten sich auch bei diesen Tieren um 30-40/min. Mit steigender körperlicher Aktivität verbesserte sich der auskultatorische Lungenbefund.

Bei Versuch 1(G) trat während der ersten drei Tage erhöhte Temperatur bis 38,5°C auf. Die Schnauze war trocken. Die Therapie bestand in vermehrter oraler und intravenöser Flüssigkeitszufuhr sowie Fortsetzung der Antibiotikaprophylaxe bis zum vierten Tag. Bei den anderen Tieren wurden keine erhöhten Temperaturen beobachtet.

Die renale Funktion wurde von allen Tieren dieser Gruppe aufrechterhalten, während die Darmtätigkeit erst mit wiederkehrender körperlicher Aktivität und oraler Nahrungsaufnahme um den dritten postoperativen Tag in Gang kam.

Aus neurologischer Sicht war der Status in drei Fällen unauffällig, bei einem Tier (Versuch 2) kam es unmittelbar postoperativ zu einem Durchgangssyndrom, das sich in ungeordneten Reaktionen auf akustische, visuelle und taktile Reize äußerte. Der Zustand war am dritten postoperativen Morgen behoben. Die rechtsbetonte, motorische Parese der Hinterläufe, die bis dahin als ischämischer Kanülierungsschaden gewertet worden war, ließ sich ebenfalls nur noch diskret nachweisen.

Ab dem zweiten oder dritten postoperativen Tag zeigten die Tiere, je nach körperlicher Aktivität, wiederkehrenden Appetit. Sie entwickelten einen erstaunlichen Bewegungsdrang. Spaziergänge von anfangs einigen Minuten, verlängerten sich um den fünften Tag auf Ausläufe bis zu einer Stunde. Das Lauftempo erhöhte sich vom langsamen Gehen bis zum Trab.

Ab dem sechsten Tag traten bei Hund 5 unter Belastung Atembeschwerden auf, die drei anderen überlebenden Tiere schienen ab diesem Zeitpunkt in ihrer Aktivität ebenfalls eingeschränkt. Eine medikamentöse Unterstützung der Herzfunktion, die bei diesen Tieren etwa 20 h postoperativ beendet worden war, wurde jedoch nicht wieder aufgenommen.

4. Kontroll-Herzkatheteruntersuchung

Am siebenten Tag wurde die abschließende Herzkatheteruntersuchung in Intubationsnarkose durchgeführt. Pentobarbital zeigte am denervierten, abstoßungsgeschwächten Herzen eine stark depressorische Wirkung. Ein Tier (Versuch 5) erlitt während der Narkoseeinleitung einen Herzstillstand. Auf Reanimationsmaßnahmen wurde verzichtet.

Die Ergebnisse der Druckmessungen sind in Abb. 23 dargestellt. Die Druckgradienten traten nicht über den Anastomosen, sondern bereits im Bereich der Ausflußbahnen auf.

Versuch Nr.	1	2	3
RAP mmHg	$\overline{9}$	$\overline{15}$	—
RVP mmHg	40/3/12	32/4/20	30/3/10
PAP mmHg	32/16	29/18	30/12
PCWP mmHg	$\overline{12}$	$\overline{16}$	$\overline{22}$
LVP mmHg	100/5/18	90/6/16	80/18/22
AoP mmHg	80/55	85/50	80/55
dP/dt max mmHg/s	—	1320	750
HF	110	130	110

Abb.23: Numerische Zusammenstellung aller Befunde
der abschließenden Herzkatheteruntersuchung

Exemplarisch für alle durchgeführten Untersuchungen werden in Abb. 24 und 25 Rückzugskurven aus dem rechten und linken Herzen gezeigt, die bei Versuch 3 gewonnen wurden.

Im Vergleich zum Zustand vor Narkoseeinleitung hatte sich die Herzfrequenz um 25 auf 110/min vermindert, es bestand jedoch stabiler Sinusrhythmus ohne Extrasystolen.

Die Rückzugskurve aus dem kleinen Kreislauf zeigt einen mit 15 mmHg grenzwertig hohen pulmonalkapillären Verschlussdruck. In der A.pulmonalis und im rechten Ventrikel wurden Druckspitzen von 30 mmHg gemessen, der enddiastolische Druck wurde mit 10 mmHg bestimmt.

Im großen Kreislauf erreichte der Ventrikel Spitzendrucke von 80 mmHg, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit betrug 750 mmHg/s. Linksatrial wurden, abweichend vom zuvor ermittelten PCWP von 15 mmHg, nun Werte von über 22 mmHg gemessen. Der bei den anderen Versuchen beobachtete Druckabfall zwischen Ventrikel und Aorta trat bei diesem Versuch nicht auf, so daß der systolische Aortendruck ebenfalls 80 mmHg, der diastolische 55 mmHg betrug. Im Anschluß an die Untersuchung wurden die Tiere eingeschläfert und rethorakotomiert.

Im Pleuraraum fanden sich bei den Tieren 1, 2, und 3 jeweils zwischen 280 und 300 ml einer serösen Ergußflüssigkeit. Hund 5, der eine zunehmende respiratorische Insuffizienz entwickelt hatte und bei der Narkoseeinleitung zur Abschlußuntersuchung einem Herz-Kreislaufstillstand erlegen war, wies einen ebenfalls serösen Erguß von 1700 ml auf. Unter Mitnahme der Anastomosen wurden die Herzen exzidiert und in Formalin fixiert.

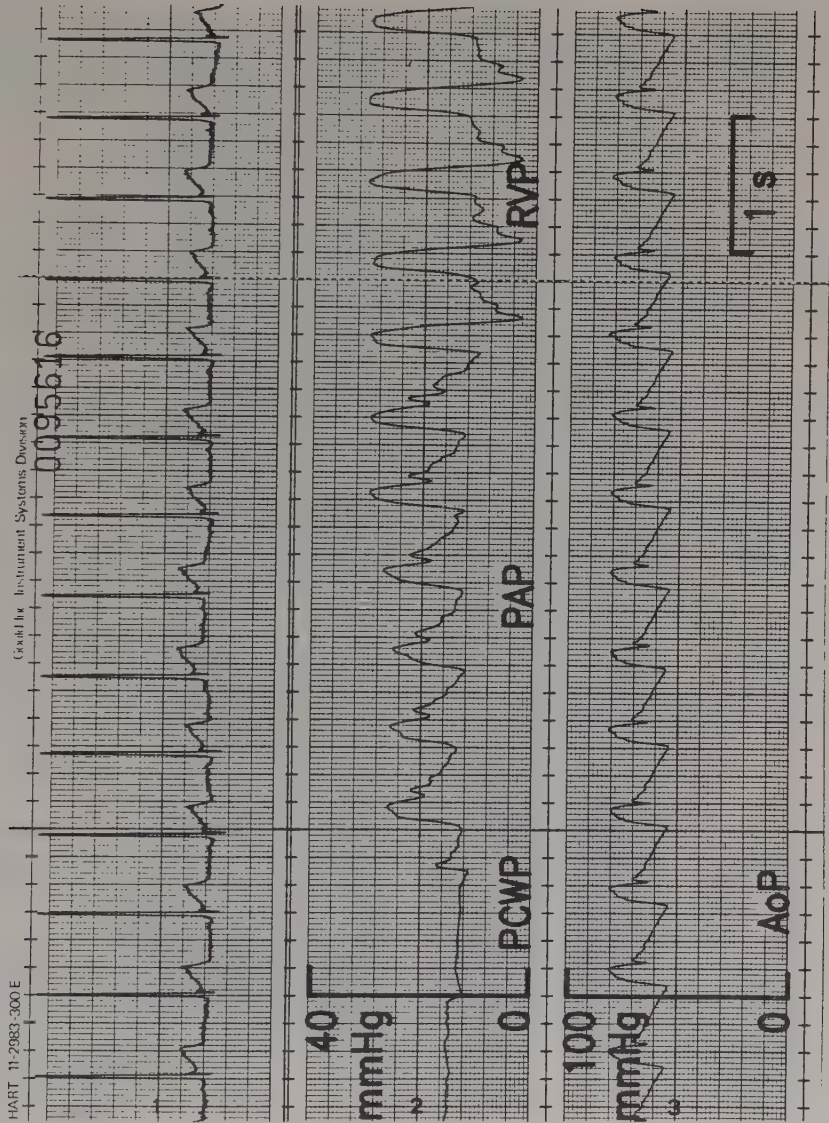


Abb.24: Versuch 3(G), 7.Tag post OP. Rückzugskurve aus dem kleinen
Kreislauf. Untersuchung in Barbituratintubationsnarkose.

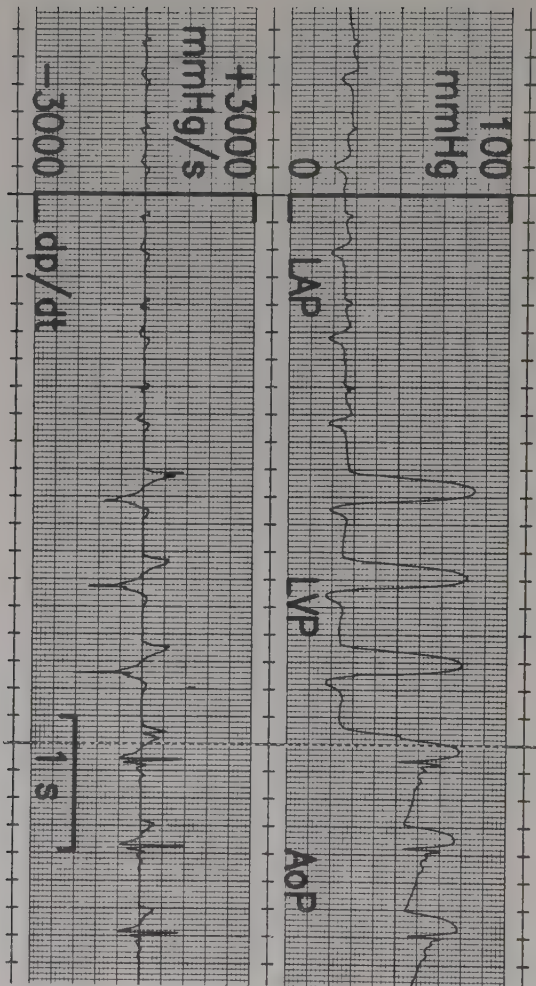


Abb.25: Versuch 3(G), 7.Tag post OP. Rückzugskurve aus dem großen Kreislauf. Untersuchung in Barbituratintubationsnarkose.

D. Pathologisch-anatomische Untersuchung

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wurden makroskopische und lichtmikroskopische Befunde erhoben. Eine zusammenfassende Darstellung erfolgt in den Abb. 26 und 27.

1. Makroskopische Befunde

Makroskopisch zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten der Herzklappen, insbesondere ließen sich weder Ödem noch Zeichen eines bakteriellen Befalls nachweisen. Sowohl die großen Gefäße mit ihren Anastomosen als auch die Koronarien wiesen überall frei durchgängige Lumina auf.

Das Endokard und die Papillarmuskeln waren lediglich bei Herz 8(S) fleckförmig nekrotisch verändert, Anteile der linken Vorderseitenwand waren in größerem Ausmaß betroffen. Ödematös, zum Teil auch plump verdickt, waren die Papillarmuskeln aller Herzen der "guten" Gruppe. Im endokardialen Bereich fanden sich darüberhinaus geringfügige Unterblutungen bei den Herzen 1(G) und 3(G), in größerem Ausmaß auch bei den Transplantaten 6(S), 8(S), 9(S) und 10(S). In 2 Fällen waren makroskopisch hellgelbe Myokardnekrosen sichtbar, es handelte sich um einen sehr kleinen Bezirk von 1x2 mm bei Herz Nr.5 und um flächige Areale im Bereich der Hinterwand und des Septum interventrikuläre bei dem Organ aus Versuch 9.

Nekrosen im Bereich des Epikards fanden sich nicht, jedoch wiesen die Organe 8(S) und 9(S) bereits makroskopisch dicke Fibrinauflagerungen auf. Auch im epikardialen Bereich zeigten sich bei einigen Organen fleckige Unterblutungen in unterschiedlicher Ausdehnung. Nur wenig ausgeprägt waren sie bei Herz 2(G), bei den Herzen 6(S) und 7(S) dagegen traten sie weitgehend in allen epikardialen Regionen auf. Darüberhinaus befanden sich in beiden Ventrikeln der Herzen 8(S) und 9(S) große Blutkoagula.

2. Lichtmikroskopische Befunde

Die Herzen 4,6 und 7, die nicht transplantiert wurden bzw. nach Transplantation die Herz- Kreislauf-Arbeit nicht aufgenommen hatten, wiesen

VERSUCH Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ENDOKARD: Nekrose Unterblutung	- + +	- - -	- + +	- - -	- - -	- ++ +	- - -	++ - -	- ++ +	- +
MYOKARD: Nekrose	+	+	-	-	++	-	-	-	++	-
PAPILLARMUSKEL: Nekrose Verdickung	- ++	- ++	- ++	- -	- -	- -	- -	++ -	- -	-
EPIKARD: Nekrose Unterblutung Entzündung Fibrinauflagerung	- - + -	- ++ - -	- - - -	- - - -	- - - -	- ++ - -	- - - -	- - - ++	- - - ++	- - - -
THROMBENBILDUNG:	-	-	-	-	+	-	-	++	++	-

- negativ
+ schwach
++ stark

Abb.26: Tabellarische Zusammenfassung aller makro-
pathologischen Befunde

VERSUCH Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ENDOKARD:										
Nekrose	+	-	+	-	-	+	+	-	+	++
Granulozyt. Infiltr.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
Lymphozyt. Infiltr.	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
MYOKARD:										
Nekrose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Verkalkung	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+
Zytoplasmaverdicht.	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+
Kernpyknose	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-
Kernauflösung	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
EPIKARD:										
Fibrinauflagerung	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Granulozyt. Infiltr.	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Lymphozyt. Infiltr.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
INTERSTITIUM:										
Granulozyt. Infiltr.	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Lymphozyt. Infiltr.	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
BEURTEILUNG:										
Ischämischer Schaden	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+
Abstoßung	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-

Abb.27: Tabellarische Zusammenfassung aller mikro-pathologischen Befunde

sehr frische, disseminierte Herzmuskelnekrosen bei verdicktem, kräftig eosinrot gefärbtem Zytoplasma auf. Die Zellkerne waren pyknotisch, zum Teil auch in Auflösung begriffen. Stellenweise traten hier Hyperkontraktionsbänder auf. Entzündliche Reaktionen in Form eines lympho- oder granulozytären Infiltrates ließen sich bei diesen Organen weder im parenchymatösen Gewebe noch im interstitiellen Raum nachweisen.

Die Organe der Versuche 8(S), 9(S) und 10(S) unterschieden sich von den erstgenannten kaum, jedoch traten hier myokardiale Nekrosen fortgeschrittenen Stadiums auf. Erkenntlich wurden diese an den feinscholligen, dystrophen Verkalkungen in den nekrotischen Bezirken. Nur bei Herz 10(S), das die kürzeste Überlebenszeit dieser Gruppe aufwies, fand sich als Ausdruck einer entzündlichen Reaktion eine granulozytäre Infiltration des Interstitiums. Die Herzen 8 und 9 waren frei von derartigen Entzündungszeichen. Entsprechend den makroskopischen Befunden ließen sich bei allen "schlechten" reperfundierten Organen (6-10) auch mikroskopisch zum Teil ausgedehnte flächenhafte Unterblutungen nachweisen.

Ein gänzlich anderes Bild boten die Präparate der "guten" Gruppe. Als auffälligster Befund fanden sich hier große, meist flächenhafte Bezirke mit sehr dichter Infiltration durch aktivierte Lymphozyten, lymphoide Zellen, Immunoblasten und Plasmazellen. Bei Methylgrün-Pyronin-Färbung wiesen sie eine kräftige Rotfärbung ihres Zytoplasmas auf. Bemerkenswert erscheint, daß die lymphozytäre Infiltration in den Bereichen des rechten Septum interventriculare, der rechten Kammerwand und des rechten Vorhofes wesentlich stärker ausgeprägt war als in den linkskardialen Anteilen.

Epikardial waren häufig fetzige Fibrinauflagerungen, im subepikardialen Fettgewebe auch Zeichen einer chronisch granulierenden Entzündung zu sehen. Mikroskopisch waren Unterblutungen an den Organen 1 und 3 nachweisbar, zumindest bei Herz 3 handelte es sich jedoch mit Sicherheit um eine sehr frische Hämorrhagie. Geringe Zeichen älterer, bereits dystrophisch verkalkender Nekrosebezirke fanden sich in den Organen 1, 2 und 5. Bei Organ 5 hatte das gesamte Areal eine Ausdehnung von 1×2 mm, auch bei den beiden anderen Herzen waren nur wenige mm^2 des endokardialen Bereiches betroffen. Als Zeichen einer entzündlichen Reaktion fand sich

nur wenig frisches Granulationsgewebe, zelluläre Entzündungszeichen waren nicht oder in sehr geringem Ausmaß zu sehen.

IV. Diskussion

A. Historischer Überblick

Bereits gegen Ende des vorigen Jahrhunderts wurden zur Erforschung der Herzfunktion und pharmakologischen Stimulierbarkeit des Warmblüterherzens Konservierungsversuche durchgeführt. Unter der Vorstellung, daß eine lebensnahe Versuchsanordnung optimale Funktions- und Konservierungsvoraussetzungen böte, perfundierte Langendorff (65) schon 1895 Herzen mit defibriniertem, erwärmtem und durch Schütteln oxygeniertem Blut.

Seither wurden vielfach Konservierungsversuche durch Hämoperfusion beschrieben. Insbesondere isolierte Organe wurden so unter hypo- oder normothermen Bedingungen konserviert (Vishnevsky 115, Proctor 86). Die wohl besten Ergebnisse mit Hämoperfusion erreichte Tago (110) 1983. Er transplantierte Herzen, die während der 24-stündigen Konservierung unter leicht hypothermen Bedingungen Sinusrhythmus beibehalten hatten. Von 16 transplantierten Tieren starben 6 kurze Zeit postoperativ, 7 Tiere erreichten den angestrebten Überlebenszeitraum von 2 Tagen, 3 Tiere den von einer Woche. Dann wurden die Tiere getötet, und die Herzen einer elektronenoptischen Untersuchung zugeführt. Die Herzen der elektiv getöteten Tiere zeigten keine wesentlichen strukturellen Schäden. Unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gelang in neuerer Zeit auch die Konservierung des Herzens und anderer Organe in situ für einen eng begrenzten Zeitraum (Barnard 6, Marchioro 73).

Als entscheidender Nachteil aller Formen von Hämoperfusion gilt die hohe zirkulations- und oxygenierungsbedingte Hämolyserate. Die Suche nach Bedingungen und Medien, die diesen entscheidenden Nachteil nicht aufwiesen, führte zu zwei grundsätzlich unterschiedlichen Lösungswegen, den der Lagerungskonservierung und den der Konservierung durch Perfusion mit einer erythrozytenfreien Flüssigkeit. Bei beiden Methoden bestand die Forderung nach einer drastischen Reduzierung des myokardialen Energiebedarfs, da bei einfacher Lagerung Sauerstoff nicht zugeführt werden kann, und bei der Perfusion der physikalisch gelöste Sauerstoff zur Deckung des Bedarfs unter normothermen Bedingungen nicht ausreicht. Diese Forderung wurde durch ein Absenken der Organtemperatur

erfüllt. Als Perfusat verwendete man in erster Linie kryopräzipitiertes Plasma und verschiedene Elektrolytlösungen.

Trunkey (113) zeigte bereits 1969, daß die von Belzer (9) an plasmaperfundierten Nieren erhobenen Befunde in ihren Grundzügen auch für das Herz zutreffen. Noch nach 24-stündiger Konservierung waren Hundeherzen in der Lage, die Kreislaufast für bis zu 10 Stunden zu übernehmen.

Die Oxygenierung des Perfusates erfolgte durch Membranoxygenatoren, das Perfusat mußte für jeden Konservierungsversuch neu hergestellt werden. Dies hatte einen erheblichen technischen Aufwand zur Folge.

Bereits im letzten Jahrhundert hatte Ringer (93) eine mit Kalium, Kalzium und Natriumbikarbonat versetzte Salzlösung verwendet, um Herz-funktionsstudien am isolierten Organ zu treiben. 1968 beschrieb Proctor (85) Versuche, bei denen Hundeherzen nach 24-stündiger Perfusion mit einer Elektrolytlösung einer Funktionstestung im parabetischen Versuchsaufbau unterzogen wurden, wo sie kraftvolle Kontraktionen zeigten. 1971 berichtet Proctor (86) über orthotope Transplantationen von Organen, die in gleicher Weise konserviert worden waren. In 7 von 8 Versuchen konnten die Transplantate den Kreislauf bis zu 2 Stunden aufrechterhalten.

1973 und 1974 gelangen Copeland (31, 32) 24-Stunden Perfusionskonservierungen, bei denen eine maximale Überlebenszeit von 16 Tagen erreicht wurde. Das Perfusat entsprach in seiner Grundzusammensetzung dem von Proctor verwendeten, enthielt aber noch Zusätze aus Insulin, Hydrokortison und Dextran 70.

Bei allen, auch von anderen Gruppen durchgeführten Perfusionskonservierungen entwickelte sich ein mit fortschreitender Perfusionsdauer wachsendes Ödem, dem ein steigender Widerstand in der Mikrozirkulation folgte. Hieraus resultierte eine verminderte Sauerstoffversorgung aufgrund der abgesunkenen Flußrate.

Die zweite Möglichkeit der Konservierung mit asanguinen Medien besteht in der einfachen Lagerung. Das Ausmaß der hierbei beobachteten Ödembildung liegt weit unter dem von Perfusionskonservierungen. Der entschei-

dende Nachteil der Methode besteht darin, daß der Gewebestoffwechsel zwar minimiert, aber nicht aufgehoben wird. Da Sauerstoff nicht neu zugeführt wird, können Energieträger zur Aufrechterhaltung des Basisstoffwechsels nur auf anaerobem Weg freigesetzt werden.

Bereits 1962 transplantierte Lower (70) zwei Hundeherzen nach 7-stündiger Lagerungskonservierung in Kochsalzlösung von 2-4°C. Die Tiere überlebten 7 und 11 Tage bis zur Abstoßung. In einer weiteren Versuchsserie aus dem Jahre 1967 gelang es Cleveland und Lower (27), Hundeherzen, die 4 Stunden in 5°C kalter Salzlösung gelagert worden waren, im orthotopen Versuch zu transplantieren. Hier überlebten die Tiere in 60% der Fälle bis zu drei Wochen.

Durch Kombination von hypothermer Lagerung und Perfusion in situ mit kardioplegischer Lösung nach Bretschneider (19) versuchte Kirchhoff (60) 1970, die Konservierungsdauer auf 12 Stunden auszudehnen. Die funktionellen Ergebnisse der so konservierten Organe waren jedoch nicht zufriedenstellend.

Als relativ unaufwendige Methode zur kurzzeitigen Konservierung findet die Lagerungsmethode heute weltweite Verbreitung, eine Ischämiezeit von 4 Stunden sollte hierbei aber nicht überschritten werden. Der Forderung nach einer Erweiterung des Spenderpools kann mit dieser Methode also nur in begrenztem Umfang Rechnung getragen werden. Als einzig gangbare Lösung bietet sich daher eine Optimierung der bis daher erbrachten Ergebnisse von Perfusionskonservierungen an.

B. Konservierungsbedingungen

Bezüglich bestimmter Milieukriterien wie Konservierungstemperatur, ph, Perfusionsdruck und Zusammensetzung des Oxygenierungsgases besteht weitgehende Übereinstimmung bei allen Autoren. So wurden in der Vergangenheit bei erfolgreichen Konservierungsversuchen (Mendler 75, Wischnik 122, Wicomb 117, 118, 119, 120, Bethencourt 10, Tagó 110, Guerraty 47, Proctor 86, Copeland 31) meist die folgenden Randbedingungen gewählt.:

Temperatur	4-5°C
ph	7,4
Perfusionsdruck	15-20 cm H ₂ O
Perfusionsgas	97%O ₂ /3%CO ₂

Unterschiede bestehen vor allem in der Form der Perfusatzirkulation, des Perfusionsmusters und der verwendeten Perfusatzusammensetzung.

1. Zirkulation

Zur kontinuierlichen Perfusion werden von den meisten Autoren (Guerraty 47, Tagó 110 u.a.) bisher Rollerpumpen eingesetzt, was aber die Handlichkeit der Konservierungskammern durch das hohe Pumpen- und Akkumulatorengewicht sehr einschränkt.

Von Wicomb (117, 119, 120) und Cooper (30) wurden Konservierungseinheiten beschrieben, die, ähnlich der von uns verwendeten, unabhängig von großen Stromquellen das Perfusat nur mit Hilfe des Oxygenierungsgases rezirkulieren. Das Gas wird direkt in ein Steigrohr eingeleitet und treibt das Perfusat nach dem "air lift"-Prinzip von der Kammer in ein höher gelegenes Reservoir, von wo es nonpulsatil in die Aortenwurzel absinkt. Überschüssiges Perfusat verläßt das obere Reservoir durch ein Ablaufrohr. Die Einlaßhöhe, die dem Perfusionsdruck entspricht, kann beliebig variiert werden. Vier menschliche Herzen wurden in einer derartigen Kammer bisher für einen Zeitraum zwischen 6 und 15 Stunden konserviert und anschließend in heterotoper Position transplantiert. Alle Patienten überlebten den Eingriff für die Dauer von mindestens 6 Monaten, die Todesursache lautete in keinem Fall Herzversagen.

2. Perfusionsmuster

Unklarheit herrscht darüber hinaus noch immer bezüglich des günstigsten Perfusionsmusters. Während die Arbeitsgruppen um Guerraty (47,48), Wicomb (117, 118, 119, 120) und Bethencourt (10) wie auch schon Copeland (31) ein kontinuierliches, nonpulsatiles Perfusionsmuster wählten, bevorzugen wir die intermittierende Perfusion. In Untersuchungen, die Sailer (95) unter den für unseren Versuchsaufbau gültigen Bedingungen durchführte, betrug die zur Sauerstoffbedarfsdeckung benötigte Mindestmenge äquilibrierten Perfusates 20ml/100g Herzgewicht $\times$ min. Da aber erst bei einem Perfusionsdruck um 20 cmH₂O alle Kapillaren eines konservierten Herzens eröffnet werden (Wieshammer, 121), hierbei aber weit mehr Perfusat als zur Bedarfsdeckung nötig das Herz durchströmt, - scheint die Reduktion der Perfusionsdauer eine geeignete Maßnahme zur Verhinderung einer "Luxusperfusion" darzustellen. Während die Gewichtszunahmen der konservierten Organe in der durchgesehenen Literatur mit Ausnahme der von Guerraty publizierten Ergebnisse (47) meist um 30% betragen- von Wicomb werden sogar 80% genannt- fanden Mendler (75) und Wischnik (122) bei intermittierender Perfusion nur ca. 13% Gewichtanstieg.

3. Perfusat

Auch in jüngerer Vergangenheit war es nicht möglich, aus der Vielzahl der theoretisch möglichen Zusammensetzungen für Perfusionslösungen die ideale Mischung zu ermitteln. Hier wie im Falle der Testung von kardioplegischen Lösungen ließe sich die von Katz (58) aufgestellte Rechnung durchführen, wonach in der Größenordnung 10⁶ Versuche notwendig wären, um die Kombination aller bekannten und wirksamen Inhaltstoffe experimentell zu überprüfen und so das ideale Perfusat zur Herzkonservierung zu finden.

Immerhin kann festgestellt werden, daß Lösungen, die in bezug auf die Natriumkonzentration annähernd das extrazelluläre Milieu wiedergeben, wohl die weiteste Verbreitung besitzen. Hierbei schwanken die angegebenen Natrium- Konzentrationen zwischen 112 und 140 mM/l, Kalium liegt in Konzentrationen von 0 bis 5 mM/l vor, und Calciumchlorid wird in Konzentrationen von 0,16 bis 0,7 mM/l verwendet. (Proctor 85, Copeland 31,

Guerraty 47, Warner 116, Wicomb 117, u.a.)

Das von uns eingesetzte Perfusat entsprach in seiner Ionenkomposition ebenfalls einer extrazellulären Flüssigkeit, unterscheidet sich aber von üblichen, in Herzkonservierungen häufig verwendeten Lösungen u.a. durch die verschiedenen Zusätze und die industrielle Fertigung. Der entscheidende Vorteil einer industriell hergestellten Lösung besteht in der gleichbleibenden Konzentration von Zusatzstoffen und in der garantierten Sterilität des Produktes. Da die Lösung über längere Zeiträume bei 4°C gelagert werden kann, ergäbe sich auch bei klinischer Anwendung keine durch die Anmischung des Perfusates bedingte Zeitverzögerung.

Ursprünglich als Medium für die serumfreie Zellkultur entwickelt, enthält die Flüssigkeit neben den notwendigen Kationen auch Aminosäuren, verschiedene Zucker, Peptide und Vitamine. Als neuartige Komponenten sind darüberhinaus ungesättigte Fettsäuren, Flavanoid, Ubichinon, Vitamin U und Mevalolacton enthalten.

Die zuerst genannte Gruppe und die ungesättigten Fettsäuren stellen im wesentlichen Substrate des Energie- und Synthesestoffwechsels dar, so daß auch während der Konservierung die Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung eines Minimalstoffwechsels gewährleistet sind. Besondere Bedeutung wird den neuartigen Komponenten Rutin und Ubichinon beigemessen (Altman 2, Rothblat 94). So fand man eine membranstabilisierende Wirkung von Rutin an Leukozyten, aber auch an endothelialen Blutgefäßwänden. Ubichinon oder Coenzym Q stellt einen wesentlichen Elektronenüberträger innerhalb der Atmungskette dar. Nur in Anwesenheit von Ubichinon können pro verbrauchtem Atom Sauerstoff drei Moleküle ATP synthetisiert werden. Fehlt Ubichinon, können Reduktionsäquivalente aus Flavoproteinen gar nicht mehr bzw. beim Abbau von α -Ketosäuren, β -Hydroxybutyrat, Glutamat, Malat und Isocitrat nur noch bis zur Stufe des Ubichinons in die Energiegewinnung eingespeist werden, so daß von drei möglichen nur noch ein Molekül ATP regeneriert wird. Mevalolacton und Vitamin U haben sich als Stimulans der Zellproliferation, Vitamin U daneben noch als Schutzfaktor in der Ulkusprophylaxe erwiesen (Wissler 123).

Bisher lagen mit der Lösung BM-86 nach Wissler günstige Erfahrungen in der Anzüchtung von Schweineleukozyten, Knochenmarkszellen und vor allem von Endothel- und Herzmuskelzellen vor, so daß sich die Flüssigkeit als neuer Ansatz in der Konservierung des Herzens geradezu anbot.

1969 beschrieb Collins (28) die erfolgreiche Langzeitkonservierung von Nieren mit einer Flüssigkeit, die im wesentlichen der Ionenkonzentration der Intrazellulärflüssigkeit entsprach. Ionenverschiebungen, wie sie bei Perfusionen mit "extrazellulären" Flüssigkeiten auf Grund des hohen Konzentrationsgefälles auftreten, konnten dadurch in einem hohen Maße vermieden werden. Mandler (75) wies in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die Integrität der intrazellulären Ionenkomposition am besten durch physiologische extrazelluläre Perfusatzusammensetzungen erhalten bliebe. Auch die intrazelluläre Perfusatzkomposition eigne sich jedoch zur Konservierung. Die Herzkonservierung mit einer rein intrazellulären Lösung wurde u. a. auch von Spray (102) durchgeführt, die transplantierten und überlebenden Hunde wurden jedoch schon 24 Stunden nach der Operation, ohne weitere hämodynamische Untersuchungen anzustellen, getötet. Kalium in der 4-fachen extrazellulären Konzentration von 20mM/l, in einer ansonsten normalen Krebs-Henseleit-Lösung, resultierte bei Bethencourt (10) im orthotopen Transplantationsversuch in ebenfalls guten funktionellen Ergebnissen.

So wird deutlich, daß nicht allein die absolute Konzentration von Natrium und Kalium den Erfolg oder Mißerfolg einer Organkonservierung begründen. Nach Untersuchungen von Pernot (81) scheint jedoch bei Lösungen mit hohem Kaliumanteil der Calciumgehalt der Flüssigkeit eine nicht unerhebliche Rolle zu spielen. Die kaliumvermittelte Membrandepolarisation erhöht den Einstrom von Calcium in die Zelle, was häufig eine gesteigerte myokardiale Wandspannung zur Folge hat. Bei diesem Vorgang wird quasi unnötig Energie verbraucht. Im Vergleich zum Ausgangswert hatte ein Rattenherz, das mit einer Lösung perfundiert worden war, welche bei einem Natriumgehalt vom jeweils 100mM/l, 30mM/l Kalium und 1mM/l Calcium enthielt, nach 1-stündiger Ischämiezeit 50% seines ATP- und 78% seines CrP Gehaltes verloren. Enthielt das Perfusat aber bei gleicher Natrium- und Kalium Konzentration nur 0.25mM/l Calcium, so waren nach 1-stündiger Ischämiezeit nur 20% des ATP-, jedoch noch immer 72% des ursprünglichen CrP Gehaltes verlorengegangen. 76% der

anfänglichen Menge von ATP und 42% des CrP Ausgangswertes ließen sich mit einer Lösung konservieren, die 100 mM/l Natrium, 4 mM/L Kalium, 13 mM/l Magnesium und 0.25mM/l Calcium enthielt.

C. Konservierungsbeobachtungen

Im Vergleich zu anderen transplantierten Organen findet sich am Herzen insofern eine völlig andere Situation, als dieses Organ sofort nach der Reimplantation ohne Erholungsphase der vollen Belastung ausgesetzt ist.

Es ist daher von außerordentlicher Wichtigkeit, einfach gewinnbare und doch hinlänglich sichere Parameter zur prospektiven Qualitätsbeurteilung einer Konservierung zu definieren. Obwohl zum heutigen Zeitpunkt trotz jahrelanger und aufwendiger Forschungsarbeit eine sichere Antwort zu dieser Fragestellung noch immer nur durch die orthotope Transplantation erbracht werden kann, kristallisieren sich doch einige biochemische und physikalische Parameter heraus, die eng mit der späteren Leistungsfähigkeit des Transplantates verknüpft zu sein scheinen. So nannte schon Cooper (29) in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1976 die Freisetzung myokardialer Enzyme, das Auftreten von Stoffwechselprodukten aus der anaeroben Glykolyse und sinkende Werte der energiereichen Phosphate als potentielle diagnostische Kriterien. Ein anderer möglicher Ansatz bestehe in der Interpretation verschiedener physikalisch-funktioneller Befunde wie der Entwicklung des Konservierungsödemes und der Abnahme der Flußrate bzw. des Anstieges des koronaren Widerstandes; bei gegebener Fragestellung komme auch die Testung im parabiologischen Versuchsaufbau in Frage.

1. Biochemische Untersuchungen

a. Energiereiche Phosphate

Eine annähernd lineare Beziehung besteht zwischen dem ATP- Gewebegehalt am Ende der Konservierung und der mechanischen Herzfunktion in der postoperativen Phase. (Flaherty 40, Hearse 52). Im Falle des vermehrten Abbaus von ATP bei anaerober Stoffwechsellaage kommt es vor allem am Sarkoplasmatischen Retikulum und an der Myofibrille zu gravierenden

Veränderungen, die mit der Folge geschwächter oder gänzlich fehlender Funktion einhergehen. Das Sarkoplasmatische Retikulum dient als Reservoir für Calcium, welches zur Auslösung und Unterhaltung des Erregungsablaufes der Myokardzelle benötigt wird. Daher ist bei gehemmter Calcium-Wiederaufnahme durch das SR infolge von ATP-Mangel mit einer stark eingeschränkten Kontraktilität zu rechnen (Katz 56, 57,). Auch Bethencourt (10), der die Phosphate nach Lamprecht und Trautschold (66) sowie Adam (1) bestimmte, fand eine eindeutige Beziehung zwischen erhaltenen ATP Speichern und erfolgreicher Konservierung. Zum gleichen Ergebnis kommt Mendler (75) in einer früheren Arbeit, weist aber gleichzeitig darauf hin, daß die Bestimmung energiereicher Phosphate zur Routineüberprüfung von Transplantaten ungeeignet ist, da sie die Entnahme größerer Gewebestücke voraussetzt, und darüber hinaus zeitaufwendig ist.

Neuere Untersuchungen durch Warner (116), in denen die Wiederaufnahme von Ca^{2+} durch das SR (Methode nach Harigaya 50) und Aktivitätsmessungen der sarkoplasmatischen und myofibrillären ATPase anhand der Freisetzung von anorganischem Phosphat (King 59) durchgeführt wurden, bestätigen die Ansicht Febers (38), wonach die sarkoplasmatische Calciumwiederaufnahme bereits zu einem Zeitpunkt gestört ist, an dem die ATPase-Aktivität noch normale Größen annimmt. Infolgedessen kommt es zu einer Entkoppelung der unter physiologischen Voraussetzungen ausgewogenen Rate zwischen ATP-Verbrauch und Calcium-Wiederaufnahme. Die Bestimmung der sarkoplasmatischen Aufnahmeleistung wird daher als hochsensible Methode zur Diagnostik einer myokardialen Mangelversorgung vorgeschlagen.

Nayler (78) und Pinsky (82) gebrauchten die mitochondriale Syntheseleistung als biochemischen Index einer ischämischen Herzschädigung. Ausgehend von diesen Voruntersuchungen, demonstrierte Yoon (124), wie unterschiedlich sensibel verschiedene Mitochondrien auf ischämische Bedingungen reagieren. So könnte auch die unterschiedliche Syntheseleistung von Polytron- und Nagarse-Mitochondrien unter ischämischen Bedingungen als Indikator einer beginnenden Funktionsstörung gesehen werden.

Wenn auch hochsensibel, so sind die genannten Methoden für die klinische Diagnostik auf Grund des hohen mit ihnen verbundenen Zeitaufwandes und der auch hier notwendigen Gewebstraumatisierung ungeeignet. Nicht traumatisierend und zudem zeitlich ohne großen Aufwand läßt sich die Bestimmung von ATP durch Resonanz-Spektroskopie (P-31 NMRS) (Fossel 42) durchführen. Nur in Form energiereicher Phosphate kommt Phosphor-31 in hoher Konzentration im Herzgewebe vor. Die von diesen Verbindungen ausgestrahlten Spektren können durch moderne Signalverarbeitungstechniken empfangen, verrechnet, und so die Entwicklung der metabolischen Situation des Organes ohne Zeitverzögerung mitverfolgt werden (Pernot 81). Leider sind die technischen Voraussetzungen zur erfolgreichen Durchführung dieser Messungen ungemein hoch: so kann nur in Räumen gearbeitet werden, in denen durch entsprechende bauliche Maßnahmen eine fast völlige Abschirmung von Außenstrahlung gewährleistet ist, da die ubiquitäre Anwesenheit von P-31 sonst zu Artefaktbestimmungen führen würde.

b. Stoffwechselprodukte

Neben der direkten und indirekten Bestimmung von Energieträgern bietet sich vor allem die Erfassung von Abbauprodukten, wie sie beim Auftreten einer anaeroben Stoffwechsellage im Perfusat erscheinen, als Diagnostikum an. Verschiedene Autoren (Mendler 75, Wischnik 122) wiesen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die Bestimmung der Konzentration von Laktat im Perfusat zu diesem Zweck hervorragend geeignet ist. Konzentrationen unter 0,2mM/l bei Konservierungsende sprechen nach den Erfahrungen dieser Autoren für eine adäquate Konservierung, während bei Versagern Konzentrationen bis zu 0.7mM/l gemessen wurden.

Wir führten bei den Versuchen 6-10 Laktatbestimmungen 1 Stunde nach Beginn und 1 Stunde vor Ende der Konservierung durch. Die Ergebnisse dieser Bestimmungen lassen sich mit den oben genannten Folgerungen nicht völlig zur Deckung bringen. So schien sich Herz Nr. 6 mit einem 1-Stunden-Wert von 0.27mM/l gegen Versuchsende mit 0.18mM/l deutlich verbessert zu haben. Von allen transplantierten Organen zeigte es die schwächste Leistung, mußte mehrmals defibrilliert werden und war zu keinem Zeitpunkt des Versuches in der Lage, die Herzarbeit voll zu übernehmen. Herz Nr.8, das bei Versuchsende ebenfalls mit 0.19mM/l noch

im akzeptablen Bereich lag, mußte während des ersten postoperativen Tages kontinuierlich mit positiv inotropen Substanzen stimuliert werden. Die 3 anderen Organe, bei denen Laktat bestimmt wurde, hatten zu Versuchsende Konzentrationen von über 0.2 mM/l produziert. Herz Nr.9, das zu Versuchsende zu einer Konzentration von 0.64 mM/l geführt hatte, wies eine Überlebenszeit von 2 Tagen auf. Herz 10, welches deutlich schwächer war als Herz 9 und den Kreislauf des operierten Tieres nur unter massiver inotroper Therapie für wenige Stunden aufrecht erhalten konnte, ließ die Laktatkonzentration bei Versuchsende nur auf den vergleichsweise geringen Wert von 0.44 mM/l ansteigen.

Es muß daher festgestellt werden, daß die Messung erhöhter Laktatkonzentrationen in unserer Versuchsreihe zwar als Hinweis einer nicht ausreichenden Konservierung gewertet werden konnte, jedoch auch Konzentrationen unter 0.2mM/l in unserem Falle keinen sicheren Anhalt für eine befriedigende Herzkonservierung gaben.

c) Enzymatische Bestimmungen

Zusätzlich zur Laktatmessung bietet sich als ebenfalls nicht invasive Methode die Erfassung von innerhalb des Zytoplasmas oder der Mitochondrien lokalisierten Enzymsystemen an. Mendler (75) wies darauf hin, daß zu diesem Zweck die Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), der α -Hydroxybutyratdehydrogenase (α -HBDH) und der mitochondrial lokalisierten Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) nicht sinnvoll erscheint, da statistische Unterschiede bei gelungenen und fehlgeschlagenen Versuchen nicht nachweisbar waren. Statistisch signifikante Aktivitätserhöhungen, allerdings erst nach 24-stündiger Konservierungszeit, wies die zytoplasmatische Kreatinphosphokinase auf. Zu einem anderen Ergebnis gelangte Guerraty (47), der in einer von ihm durchgeführten Untersuchung bereits 2 Stunden nach Perfusionsbeginn statistisch signifikante ($p < 0.001$) Unterschiede bei den CK-Aktivitäten fand. Dieses Ergebnis aus dem Jahr 1981 unterscheidet sich auch insofern von den früheren Untersuchungen Mendlers, als von Guerraty gänzlich andere Maßstäbe bezüglich der Definition eines gut bzw. eines schlecht konservierten Herzens angelegt wurden. Gleiche Ansichten vertreten beide Autoren hinsichtlich einer maximal tolerablen Grenzaktivität nach 24-stündiger Konservierung. Mit etwa 60 U/l liegt auch dieser Wert weit

unter den in unseren Versuchen 6-10 registrierten Werten. Geht man aber davon aus, daß Konservierungsschaden und Enzymverlust in festem Verhältnis zueinander stehen, so gäbe dies exakt die von uns vorgefundene Situation wieder. Das, gemessen an seiner Funktion, mit Abstand schwächste Organ war Herz Nr. 6. Nach 24-stündiger Konservierung betrug die Perfusat-CK-Aktivität 1100 U/L .

Nur kurze Zeit und unter Einsatz hoher Dosen herzwirksamer Medikamente konnte Herz Nr.10 die Kreislaufast übernehmen. Die CK-Konzentration lag hier nach Konservierungsende bei 618 U/l. Deutlich besser in Leistung und Überlebenszeit war das Ergebnis der Organe 8 und 9 mit 244 bzw. 301 U/l. Bei beiden Versuchen hatten sich die Empfänger nach dem ersten postoperativen Tag so weit erholt, daß die Aussicht auf einen positiven Versuchsausgang bestand. Herz Nr. 7, das wegen des ausgeprägten Konservierungsödemes und der erhöhten Laktat- und CK-Konzentration nicht transplantiert worden war, warf im parabiotischen Versuch gegen einen Gradienten von 80 mmHg aus und zeigte Sinusrhythmus. Vom makroskopisch-palpatorischen Befund her war das Herz nach Versuchsende deutlich abgeschwollen und weicher. Die Reversibilität eines Konservierungsödemes konnte so gut demonstriert werden.

2. Physikalische Beobachtungen

a) Ödem

Als Folge des ödemes kommt es zu einer Einschränkung der Herzfunktion mit verringerter Kontraktilität und Auswurfleistung. Baumgartner (7) und Bell (8) wiesen zusätzlich auf postoperativ erhöhte Füllungsdrucke hin, die eine verringerte subendokardiale Sauerstoffversorgung bewirken können. In weitergehenden Untersuchungen konnte Amano (4) neben diesen Befunden auch eine Abnahme des koronaren Blutflusses, des ATP- und CK-Gewebegehaltes sowie einen Anstieg der m-GOT und CPK Aktivitäten im Plasma im Zusammenhang mit erhöhten Gewebewassergehalt nachweisen.

Die letztendliche Ursache dieser Ödembildung ist noch immer ungeklärt; am wahrscheinlichsten erscheint eine multifaktorielle Genese. So konnte Wischnik (122) durch Veränderung der Perfusionsdrucke bei ansonsten unveränderten Parametern zeigen, daß die geringste Ödementwicklung bei

Drucken zwischen 15 und 20 cmH₂O auftrat.

Wicomb (117) perfundierte Herzen unter gleichbleibenden physikalischen Bedingungen mit Krebs-Lösung, die im einen Fall 11 mM/l KCL, im anderen Falle 14.4 mM/l Mg²⁺ enthielt. Nach 24-stündiger Perfusion mit dem kaliumreichen Medium lag das Herzgewicht 32% über dem Ausgangsgewicht, nach Verwendung des magnesiumreichen Perfusates sogar 82% höher als zu Versuchsbeginn. Die funktionellen Eigenschaften, auch der magnesium-perfundenen Organe, waren postoperativ sehr zufriedenstellend. Alle 6 Tiere dieser Gruppe überlebten den Eingriff bis zur Abstoßung. Es wurde darauf hingewiesen, daß 24 Stunden postoperativ keine Anzeichen eines Gewebedömes mehr nachweisbar waren. Im übrigen könne das Konservierungsödem nicht als Maß der Konservierungsqualität angesehen werden. Eine noch so geringe Gewichtszunahme während der Reperfusionsphase sei jedoch als unbedingtes Schädigungszeichen zu werten (120).

Auch bei dem von uns parabolisch durchgeführten Versuch Nr.7 zeigte sich eine Reduktion des ödemes von über 50% in etwa 90 Minuten. Wir sind jedoch der Meinung, daß die ödembedingte, postoperativ veränderte Herzmechanik einen zusätzlich störenden Faktor darstellt, der vermieden werden sollte.

Unterschiedlichste Ansätze wurden zur Realisierung dieser Forderung auch von anderen Autoren in Betracht gezogen, so beispielsweise die Perfusion mit hyperosmolaren Lösungen (Levitsky 68) oder extrem niederen Drucken (Trunkey 113, Wischnik 122, Wicomb 117 u.a.); eine Lösung des Problems konnte so aber nicht herbeigeführt werden. Eine außerordentlich geringe ödementwicklung von nur 13% verzeichnete Mandler (75), der die hypothermisch inhibierten Kationentransportvorgänge und den fehlenden kolloidosmotischen Druck als Hauptverursacher des ödemes betrachtete, durch die Anwendung intermittierender Perfusion.

Wir führten ebenfalls ein derartiges Perfusionsmuster durch: die Gewichtszunahmen der Herzen von überlebenden Tieren betrugen etwa 25%, während insuffizient konservierte Organe in Übereinstimmung mit den Untersuchungen Wischniks um 50% an Gewicht zulegten. Unseren Ergebnissen in bezug auf die ödementwicklung entsprechen auch die von Bethencourt (10) und Guerraty (48) publizierten Erfahrungen. Cope-

land, der bereits 1973 Herzen nach 24-stündiger Perfusion transplantiert hatte (31), fand bei guter Konservierung ebenso wie Spray (102) Gewichtszunahmen von 38%. Diese doch sehr variierenden Angaben zur Ödementwicklung lassen den Schluß zu, daß noch weitere Faktoren zur Beurteilung des Konservierungserfolges bzw.-schadens herangezogen werden müssen.

Zu diesem Zweck untersuchte Bethencourt (10) die Abhängigkeiten von passiver Compliance (Konservierung) und diastolischer Compliance (Reperfusion) vom koronaren Widerstand während der Konservierungsphase. Mit steigenden koronaren Widerstandswerten ermittelte er sinkende Größen für passive und diastolische Compliance. In hämodynamischen Untersuchungen, bei denen er konservierte Herzen gegen ein Normalkollektiv verglich, fand er jedoch keine Abhängigkeit von Ventrikelfunktionskurven und Myokardödem, wobei die Gewichtszunahme in diesem Falle 29% betragen hatte.

Dem widersprachen Guerraty (47) und andere Untersucher (Pitzele 83, Karow 55), die eine Beziehung zwischen diesen Faktoren gegeben sahen; sie unterstützten aber die Annahme der gegenseitigen Abhängigkeit von koronarem Widerstand und Ödementwicklung. Guerratys Zahlenmaterial läßt zumindest für die zweite Hälfte des 24-stündigen Zyklus einen klaren Zusammenhang zwischen abnehmendem Perfusatfluß und zunehmendem Herzgewicht erkennen. Darüberhinaus fand er bei einigen Herzen, wie auch wir in zwei Fällen, einen aus ungeklärter Ursache sinkenden koronaren Widerstand mit einer zunehmenden Flußrate. Retrospektiv ist in diesen Fällen jedoch nicht zu ermitteln, ob das gesamte Perfusat über die Koronarien oder aber über eine nicht völlig dicht schließende Aortenklappe abgeflossen ist. Dieser Verdacht liegt bei unserem Versuch Nr.4 auch deshalb nahe, weil sich bis zum Ende des Versuches die Flußrate trotz Ausbildung des typischen Konservierungsödemes auf ca. 110% des Ausgangsflusses erhöhte, was gut mit einer schwellungsbedingten relativen Klappeninsuffizienz in Einklang gebracht werden kann. Selbst eine selektive Perfusion der Koronarien würde diese Möglichkeit zwar ausschließen, würde aber dennoch keine Klarheit darüber geben, ob die gesamte Perfusatmenge den kapillären Schenkel passiert hatte oder teilweise über arteriovenöse Shunts abgeflossen war. Dennoch stellt sich die Frage, ob nicht doch eine Mindestflußrate definiert werden kann,

die eine Konservierung erfolgreich erscheinen läßt.

b) Perfusatfluß

Der zur Sauerstoffbedarfsdeckung unter den hier beschriebenen Bedingungen nötige Nettobedarfsfluß entspricht etwa 20 ml/100g HG×min (Sailer 95). 15-20cmH₂O beträgt der von Wieshammer (121) zur Eröffnung aller funktionellen Herzkapillaren ermittelte Perfusionsdruck. Hierbei fließen in Abhängigkeit von der Viskosität des Perfusates, aber auch dem Relaxationszustand des Herzens unterschiedliche Flüße. Wieshammer (121) fand hierbei Ausgangswerte um 34 ml/100g HG×min. In der Mehrzahl der jüngeren Publikationen zu diesem Thema (10, 47, 48, 102, 116) wird eine Ausgangsflußrate von über 40ml/100g HG×min favorisiert. Jedoch erzielte auch Wicomb in einer Reihe von Untersuchungen (117, 118, 119, 120) im Hinblick auf Herzfunktion und Überlebenszeit hervorragende Ergebnisse mit Perfusionsdrucken um 10 cmH₂O und einer Flußrate, die zu Beginn der Konservierungsphase mit 14ml/100g HG×min weniger als die Hälfte dessen beträgt, was die meisten Autoren als Minimum betrachten.

Für die eigenen Versuche kann festgestellt werden, daß Konservierungen dann erfolgreich waren, wenn die Ausgangsflüsse über 40 ml/100g HG×min lagen, die relative Flußabnahme während der Konservierungsphase 40% nicht überschritt, und der ödembedingte Gewichtszuwachs sich im 25% Bereich bewegte. Zu einer ähnlichen Einschätzung der Situation gelangt Guerraty (47), toleriert aber nur 30% Flußreduktion.

Ungeklärt bleiben die schlechten Perfusionsflüsse in der zweiten Hälfte der eigenen Versuchsreihe. Die gemessenen Flußparameter entsprechen am ehesten denen von Wicomb, ohne jedoch in Bezug auf Herzleistung oder Überlebenszeit an dessen Ergebnisse anzuknüpfen zu können. Nach Ausschluß und Überprüfung aller möglichen Fehlerquellen kann retrospektiv nur ein defektes, in seinem Öffnungsvorgang behindertes Magnetventil angeschuldigt werden, weshalb zu keinem Zeitpunkt völlige Drucklosigkeit in der Kammer herrschte, und die Flüssigkeitssäule im Steigrohr nicht mehr die einzige auf das Organ wirkende Kraft darstellte. Der tatsächliche Perfusionsdruck errechnet sich also aus dem hydrostatischen minus dem in der Kammer befindlichen Druck. Für die Annahme eines allmählich insuffizient werdenden Magnetventiles spricht auch die

fast über die gesamte Versuchsreihe verfolgbare Abnahme der Ausgangsflußrate.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, daß die Grenze für eine noch ausreichende Ausgangsflußgröße hier möglicherweise durch einen systematischen Fehler recht genau titriert wurde. Denn während Versuch 5 mit einem Fluß von Anfangs 45ml/100g HG×min, bei Versuchsende 27ml/100g HG×min und einer Gewichtszunahme von 25% postoperativ gänzlich problemlos verlief, war bei Versuch 6 ein Abgehen vom Bypass nicht möglich. Die entsprechenden Werte lauteten hier: Ausgangsfluß 32 ml/100g HG×min, Fluß bei Konservierungsende 18 ml/100g HG×min, Ödementwicklung 38%. Allerdings bleibt anzumerken, daß bei den Versuchen 8, 9 und 10 die Anfangs- und Endflüsse noch niedriger lagen, die Organe jedoch zumindest für einen begrenzten Zeitraum die Kreislaufarbeit verrichteten. Hypothetisch könnte angenommen werden, daß bei Ausgangsflußgrößen wie bei Herz Nr. 6 noch Shuntverbindungen perfundiert wurden, die tatsächliche myokardiale Versorgung also durch ein Abfließen in die falschen Kanäle unter der gemessenen lag.

D. Postoperativer Verlauf

1. Blutgasanalysen

Neben den hämodynamischen Messungen dienten Blutgasanalysen in kurzen Zeitabständen zur Überwachung der postoperativen Herz- und Kreislauf-funktion. Zwar eignet sich die Bestimmung des Basenüberschusses, nach Cump (49) als eine vom arteriellen PCO_2 abhängige Größe, nicht zur exakt quantitativen Bestimmung nicht flüchtiger Säuren oder Basen, sie eignet sich aber für klinische Zwecke zur qualitativen Unterscheidung von respiratorischen und metabolischen Störungen des Säure-Base-Haushaltes.

Bei unseren Versuchen wurde unmittelbar nach Bypassende mit einem FiO_2 von 0.8 und mit Atemminutenvolumina um 300 ml/kg·min beatmet, da zu diesem Zeitpunkt operationsbedingte Gasaustauschstörungen angenommen wurden. Eine Schädigung von Lungenparenchym infolge des hohen Atemluft-sauerstoffanteiles war nicht zu befürchten, da erst nach 24-stündiger Beatmung mit einem FiO_2 von 0.95-1.0 mit strukturellen Lungenschädigungen zu rechnen ist (Deneke 33). Bereits 3 Stunden nach Bypassende wurde bei allen Tieren der Sauerstoffanteil auf weniger als 0.6 reduziert. Toxische Lungenschädigungen wurden unter dieser Konzentration bisher nicht beschrieben.

Die, im Vergleich zu Sauerstoff, etwa 20-fach größere alveoläre Durchlässigkeit für Kohlendioxid (Lang 64), ermöglicht bei Normoventilierten eine frühe Diagnose von Gasaustauschstörungen bzw. eines insuffizienten Herzminutenvolumens anhand der in diesen Fällen niedrigeren arteriellen PO_2 -Werte. Bei narkosebedingt erhöhtem Luftsauerstoffanteil wird die Aussagefähigkeit dieses Parameters jedoch eingeschränkt. Die Kontrolle erfolgt hier anhand der Basenüberschuß- und PCO_2 -Werte.

Unter Operationsbedingungen, die mit Rechtsseitenlage (Rehder 92) oder Thorakotomie (Schmid 96) einhergehen, treten häufig Ventilations- und Perfusionsstörungen auf, die zu einer Verschlechterung der Oxygenierung und einer Einschränkung der CO_2 -Elimination führen können. So bedurfte es auch in unseren Versuchen in der frühen postoperativen Phase erhöhter Atemminutenvolumina zur ausreichenden Abatmung von Kohlendioxid.

Die Tiere der "guten" Gruppe beatmeten wir während der Reperfusion- und frühen Postbypassphase mit einem FiO_2 von 0.8 und einem AMV von 250-300 ml/kg $\times$ min. Unter diesen Bedingungen war der Säure-Base-Haushalt ausgeglichen, negative BE Werte, die eine Gewebsminderperfusion angedeutet hätten, traten hier niemals auf. Mit zunehmenden Herzzeitvolumina wurde CO_2 vermehrt pulmonal eliminiert, so daß das AMV auf 250 ml/kg $\times$ min zurückgenommen werden konnte. Zeichen von hypokapniebedingten Störungen wie abnehmende O_2 Sättigung durch reduziertes HZV (Theye 111), hypokaliämische Herzrhythmusstörungen (Edwards 36) und koronare Widerstandssteigerungen (Vance 114, Neill 77) traten nicht auf. 12 Stunden nach Bypassende lagen alle Blutgasparameter bei gewichtssprechenden Beatmungsgrößen im Normbereich, lediglich aus Sicherheitsgründen erfolgte die Extubation erst am Morgen des ersten postoperativen Tages.

Demgegenüber konnte bei den Tieren der "schlechten" Gruppe mit einer Reduktion des AMV erst nach Ablauf von etwa 12 Stunden begonnen werden. Während der ersten 6 Stunden fand sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte Hyperkapnie bis 50 mmHg, der Basenüberschuß betrug um -5, bei Versuch 10 auch deutlich darüber. Bei vorhandenen Zeichen für eine Globalinsuffizienz konnte auch durch eine Vergrößerung des AMV keine Verbesserung der CO_2 -Elimination bewirkt werden. Weiterhin muß davon ausgegangen werden, daß die zu diesem Zeitpunkt teilweise kritisch erhöhten linksatrialen Drucke zunächst eine extravasale, später auch alveoläre Flüssigkeitsakkumulation bewirkten, so daß über diesen Mechanismus das Ventilations-Perfusionsverhältnis weiterhin eingeschränkt wurde (Staub 103).

Mit einer Erholung der Herzfunktion zwischen der 12. und 24. Stunde konnte bei den Versuchen 8 und 9 mit langsam normalisierten Blutgaswerten auch das AMV reduziert werden. Die Extubation erfolgte mit einer entsprechenden Zeitverschiebung. Bei grenzwertig normalen BE- und PCO_2 Werten erfolgte bei diesen Tieren unter Spontanatmung ein Absinken des arteriellen PO_2 auf 70 mmHg, während die Werte der Tiere der "guten" Gruppe um 90mmHg lagen.

Sehr deutlich zeigte sich der zeitlich enge Zusammenhang zwischen gebesserter Herzfunktion (steigender Mitteldruck) und abnehmender

arterieller Kohlendioxidsättigung, was auch Sanders (96) am reanimierten Hund durch gleichzeitige endexpiratorische CO_2 - und Aortendruckmessung darlegen konnte.

2. Hämodynamik

a. Grundsätzliche Bemerkungen

Außer den Blutdruckwerten in Aorta und rechtem Vorhof, die bei allen Tieren während der Dauer der maschinellen Beatmung fortlaufend registriert wurden, ermittelten wir bei den Versuchen 8 und 9 auch die hämodynamischen Grundgrößen (QAO, SV, HZV), den linksventrikulär-enddiastolischen und systolischen Druck und die Längenänderung eines subendokardialen Myokardsegmentes.

In bezug auf seine Hämodynamik zeigt das denervierte Herz im Vergleich zum normalen Organ diskrete Unterschiede (Schroeder 100). Das Fehlen eines autonomen Kontrollansatzes bedingt eine Regulation ausschließlich über den Frank-Starling-Mechanismus und die Menge der zirkulierenden Katecholamine, was mit einer verlängerten Reaktionszeit auf veränderte Bedingungen verbunden ist (Ingels 54). Selbst unter Ruhebedingungen fand Donald (34) am denervierten Hundeherzen bei normalem HZV erhöhte linksatriale Drucke. In Untersuchungen an herztransplantierten Patienten fanden sich bei Ruhe grenzwertig-normale LA-Drucke, die sprunghaft bei geringer körperlicher Betätigung anstiegen (Schroeder 100). Haskell (51) und Pope (84) beschreiben den Reaktionsablauf des denervierten Herzens in 3 Phasen. Phase 1 dauert bis etwa 60 Sekunden nach Stressbeginn und geht mit erhöhten linksatrialen- und ventrikulären Drucken einher, ohne daß sich Herzfrequenz und Schlagvolumen dabei verändern. Die Drucksteigerung wird also ausschließlich durch eine periphere Widerstandssteigerung bewirkt. In der zweiten Phase bis zum Ende der dritten Minute nach Stressbeginn steigen Herzfrequenz und Schlagvolumen langsam an; als Ursache wird der Wirkungseintritt des Frank-Starling-Mechanismus angesehen. Nach der 6. bis 9. Minute ließen sich mit steigenden Katecholaminspiegeln zum Teil sprunghaft ansteigende Schlagvolumina und Herzfrequenzen nachweisen. Mit zunehmendem Herzzeitvolumen konnte bei diesen Patienten ein langsames Absinken der Füllungsdrucke beobachtet werden.

In vorangegangenen Untersuchungen an frisch transplantierten Hunden durch Mattila (74) und Chartrand (26) hatte sich jedoch gezeigt, daß unmittelbar postoperativ das Schlagvolumen auch im Falle erhöhter Füllungsdrücke nur geringfügig steigerbar war, ein Anstieg des HMV also nur über eine erhöhte Herzfrequenz erzielt werden konnte.

Bei weitgehend Vor- und Nachlast unabhängigen Kontraktilitätsbestimmungen an transplantierten Herzen (Alyono 3, Borrow 17) fielen unmittelbar postoperativ reduzierte Herzminutenvolumina, jedoch normale Kontraktilität und Kontraktilitätsreserve auf. Da hämodynamische Meßergebnisse eine Kombinationsgröße aus Preload, Afterload, Herzfrequenz und Kontraktilität darstellen, kann auch bei erhaltener Kontraktilität das HZV durch ein vergrößertes Afterload abnehmen. Einen wichtigen Faktor stellt hierbei die postoperative Widerstandserhöhung durch Vaskonstriktion dar (Stinson 105). Bei den eigenen Versuchen wurde die Größe des Afterloads durch einen weiteren Faktor verändert. So verwendeten wir zwar meist Geschwistertiere, Gewichtsunterschiede von 15-20% waren jedoch üblich. Als Empfänger wurden grundsätzlich die schwereren Tiere gewählt, so daß die relativ kleineren Herzen postoperativ ein größeres Stromgebiet zu versorgen hatten. Wurde dieses Stromgebiet nicht von Anfang an adäquat perfundiert, konnte der Zustand der Zentralisation nur schwer durchbrochen werden.

Einen weiteren Umstand, der bei Herzempfängern häufig ein erhöhtes Afterload zur Folge hat, sieht Borow (17) in der durch jahrelange Krankheit veränderten Gefäßstruktur. Für unser Versuchsgut trifft dieser Umstand natürlich nicht zu.

Auch reversible Schädigungen, die zwischen der Konservierungsphase und dem Bypassende gesetzt werden, wurden von einigen Autoren als Ursache der postoperativ eingeschränkten Auswurfgrößen diskutiert. So sei die elektrische Aktivität des Reizleitungssystemes unter Kardioplegie nur wenig eingeschränkt (Magilligan 72). Die häufig postoperativ auftretenden Herzrhythmusstörungen, die auch eine verminderte Auswurfleistung nach sich ziehen, ließen sich daher durch unvollständige Konservierung des Reizleitungssystemes erklären. In Stinsons Arbeit über die Hämodynamik des transplantierten Hundeherzens (104) wird in 80% der Fälle über schwere Rhythmusstörungen berichtet. Die in dieser Studie

untersuchten Organe waren unmittelbar nach einer 10-minütigen topischen Kühlung in 4°C kalter Elektrolytlösung orthotop transplantiert worden.

Auch der in seinem Ausmaß nur sehr schwer quantifizierbare Reperfusionsschaden sollte mit in Betracht gezogen werden (Hess 53). Bereits Follette (41) berichtete über Ödementstehung in dieser Phase. Ursächlich hierfür kommen vor allem eine zu schnelle Erwärmung und ein zu hoher Reperfusionsdruck in Frage. Bei reduzierten Reperfusionsdrücken von 50 mmHg beobachtete Swanson (109) besser erhaltene ATP-Speicher, geringere Ödementstehung und schnellere Erholung der Herzfunktion als nach Reperfusion mit 80 mmHg.

b. Eigene Versuche

Eine Darstellung kontinuierlich ermittelter hämodynamischer Befunde nach 24-stündiger Herzkonservierung und anschließender orthotoper Transplantation wurde in der zugänglichen Literatur bisher nicht beschrieben. Selbst über Grundgrößen der Kreislaufüberwachung werden für den unmittelbar postoperativen Zeitraum nur ungenaue Aussagen gemacht. Spray (102) erwähnt postoperativ normale Vorhof- und Aortendrucke bei normalem HZV ohne Angabe des Meßzeitpunktes. Guerraty (47) berichtet über eine zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes ausreichende Herzfunktion, in Tagos (110) Versuchsgut hätten sich im Verlauf von etwa 6 Stunden die Kreislaufverhältnisse normalisiert. Wicomb (117), der Paviane als Versuchstiere verwendete, ermittelte 6-12 Stunden nach Bypassende arterielle Drucke zwischen 90 und 140 mmHg und zentralvenöse Drucke von 1-5 cm H₂O. Auch in den 1984 und 1985 veröffentlichten Arbeiten Suzukis (107, 108), in denen die 24- bis 36-stündige Konservierung mittels retrograder Mikroperfusion über den Sinus Coronarius dargestellt wird, werden lediglich ausreichende Kreislaufparameter nach orthotoper Transplantation erwähnt.

Wir fanden bei den Tieren der "guten" Gruppe bereits 2 Stunden nach Bypassende arterielle Mitteldruckwerte bis über 80 mmHg, was dem präoperativen Wert eines anästhesierten Tieres dieser Größe entspricht. Urinvolumina, die hier jeweils >15ml/h betrugen, warme Extremitäten, der ausgeglichene Säure-Basen-Status und ZVD Werte um 8 mmHg sprechen ebenfalls für gute Gewebe- und Organdurchblutung.

Als einzige Komplikation traten bei diesen Versuchen Herzrhythmusstörungen auf. Bei einem Teil der Tiere registrierten wir gehäufte, zum Teil salvenartige, ventrikuläre Extrasystolen. Bei vorhofbedingten Rhythmusstörungen war zu unterscheiden zwischen Störungen im Sinne eines schlagartigen Wechsels von Sinus- in AV-Knotenrhythmus und Störungen die mit einem langsamen Herzfrequenzrückgang einhergingen, ohne daß dabei notwendigerweise das Erregungszentrum gewechselt hatte. Da die Episoden des langsamen Frequenzrückganges nicht früher als 90 min nach Bypassende und gehäuft im Zusammenhang mit der Zufuhr von Citratblut beobachtet wurden, vermuteten wir einen relativen Ca^{2+} Mangel durch komplexe Citratbindung als Ursache. Durch i.v. Zufuhr von Kalzium ließen sich diese Episoden jeweils schnell beheben.

Die Ursache der schnellen Wechsel zwischen den Erregungszentren sehen wir in einer operationsbedingten Traumatisierung des Sinusknotenareals. Eine gestörte Mikrozirkulation im Bereich der Vorhofanastomosen mit ödematöser Schwellung scheint wahrscheinlich. Nachhaltige strukturelle Schädigungen des Sinusknotens traten bei unseren Versuchen in keinem Fall auf. Wie bereits erwähnt, mußte nur bei einem Tier für die Dauer einiger Stunden die Herzfrequenz durch einen externen Schrittmacher vorgegeben werden. In der weiteren Folge zeigte das EKG auch hier stabilen Sinusrhythmus.

Die erweiterte Überwachung der Versuche 8 und 9, die beide der "schlechten" Gruppe angehörten, bestätigt eindrucksvoll die von verschiedenen Autoren beschriebene "frühe Depression". (Stinson 104, 105, 106, Donald 34, Ingels 54). Trotz hoher Ladungsdrucke reichten systemischer Druck und HZV kaum zur ausreichenden Gewebeversorgung aus. Auch bei Sinusrhythmus lagen die anfänglichen Schlagvolumina nicht über 8 ml, was nur etwa 50% des erwarteten Wertes entsprach.

Bei Stinson (104) betrugen die Schlagvolumina initial 6ml, die arteriellen Druckwerte entsprachen denen unserer Tiere aus den Versuchen 8 und 9. Allerdings muß bedacht werden, daß die zum Teil exzessiven Druckabfälle zwischen Ventrikel und Aorta in Versuch 9 einen nicht unerheblichen Anteil an dem schlechten Ergebnis einnehmen dürften. Ventrikelspitzendrucke von 130mmHg, ein maximaler Aortendruck von 85 mmHg, das überproportional große Herz, jedoch unauffällige Klappenver-

hältnisse ließen an eine subvalvuläre Stenose denken. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung fand sich erwartungsgemäß eine enge Ausflußbahn des linken Ventrikels.

Gut verdeutlicht wird die Entwicklung während der ersten 24 Stunden durch einen Vergleich der Druck-Längen-Diagramme (Versuch 9, Abb.22). Neben der postischämischen Depression der Herzfunktion wurde auch die diastolische, ödembedingte Funktionseinschränkung mehrfach beschrieben (Alyono 3, Bethencourt 10, Boden 16, Dyke 35, Stinson 105). Wir fanden eine Stunde nach Bypassende bei einem LVedP von 15 mmHg eine enddiastolische Segmentlänge von 10.1 mm. Eine Steigerung der enddiastolischen Segmentlänge und des systemischen Blutdruckes trat, auch bei einem weiteren Anstieg des enddiastolischen Druckes, nicht mehr ein. Daraus geht hervor, daß der linke Ventrikel zu diesem Zeitpunkt bereits maximal belastet war. 23 Stunden später konnte sich das Segment nach Rückbildung des Ödemes bei normalisiertem LVedP (8 mmHg) auf 10.3mm dehnen, die diastolische Compliance hatte sich also merklich erholt. Daneben folgte einer normalisierten systolischen Funktion eine Druckentwicklung von 80 mmHg, während der systemische Spitzendruck 23 Stunden vorher nur 60 mmHg betragen hatte.

Auch die zunehmenden Auswurfvolumina belegen eine Erholung der Herzfunktion. Das HZV hatte sich in Versuch 8 von anfänglich 60 ml/kg×min nach 24 Stunden durch die Vergrößerung des Schlagvolumens auf 150 ml etwa verdoppelt. Selbst bei Versuch 9 betrug das HZV nach einem Tag immerhin 80ml/kg×min. Stinson (104), der als einziger Autor auch zu einem so frühen Zeitpunkt ermittelte Herzzeitvolumina veröffentlichte, fand in seinem Untersuchungsgut am ersten postoperativen Tag Herzzeitvolumina von nur 60ml/kg×min. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die Herzen dieser Versuchsreihe unmittelbar im Anschluß an eine kurzzeitige topische Kühlung in Salzlösung implantiert worden waren.

Aus Herzkatheteruntersuchungen, die 4-10 Tage postoperativ an immun-supprimierten Tieren durchgeführt wurden, publizierten Wicomb (117) und Guerraty (47) weitere Ergebnisse. Die von Wicomb untersuchten Paviane lagen in ihrem HZV um 100-120 ml/kg×min, während Guerraty bei Hunden den sehr guten Wert von 220 ml/kg×min fand. Während also die Auswurfleistung auch unserer "schlechten" Tiere vor allem auch im Hinblick auf

den frühen Meßzeitpunkt durchaus zufriedenstellende Ergebnisse erbrachte, zeigte sich doch ein deutlicher Abfall beim Vergleich der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeiten. 2500-3000 mmHg/s hatte Stinson (105) in einer früheren Arbeit für den orthotop herztransplantierten Hund als Normalwert ermittelt. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Bethencourt (10), Levitsky (67) und Laks (63) für konservierte Herzen, überprüften diese im parabiotischen Modell erhobenen Befunde jedoch nicht durch orthotope Transplantation. Am heterotop transplantierten, teilbelasteten Herz untersuchte Hess (53) die postoperative Entwicklung von dp/dt_{max} . Hierbei zeigte sich, daß eine Normalisierung auf 2200-2800 mmHg/s frühestens nach 48, häufig erst nach 72 Stunden eintrat.

Bei unseren Messungen der Versuche 8 und 9 betrug dp/dt_{max} nie über 1500 mmHg/s, bzw. 1200 mmHg/s. Solange eine Extrasystolie bestand, sanken diese Werte auf unter 1000 mmHg/s ab. Mehr als die anderen hämodynamischen Werte scheint daher die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit einen Hinweis auf den vermuteten Konservierungsschaden zu geben.

3. Komplikationen der Genesungsphase

a. Fieber

Postoperativ trat in einem Fall Fieber bis 38,5°C auf, so daß die antibiotische Therapie bis auf den vierten Tag ausgedehnt wurde. Da intraoperative Sterilitätskriterien im Sinne der chirurgischen Richtlinien am Hundemodell nur mit Einschränkungen realisiert werden können, kamen neben den in der Herzchirurgie üblichen Erregern *Staphylococcus aureus* und verschiedenen *Corynebakterien* auch eine Vielzahl von Hautkeimen als mögliche Infektionserreger in Betracht. Prophylaktisch wurde daher Cefuroxim (Zinacef®) aus der Gruppe der "neuen" Cephalosporine eingesetzt, welches eine ähnliche Pharmakokinetik und ein annähernd gleiches Wirkungsspektrum wie Cefamandol und Cefoxitin zeigt. Diese Pharmaka sind zur Antibiotikaphylaxe und Therapie in der Herzchirurgie besonders geeignet, da sie neben einem breiten Wirkungsspektrum auch außerordentlich hohe Herzmuskelgewebespiegel aufweisen (Reichart 88). Vorteilhaft wirkt sich bei Cephalosporinen auch die geringe Nebenwirkungsrate aus. Der Zustand mit Fieber und trockener Schnauze dauerte bis zum zweiten Tag, weitere Fieberschübe traten weder bei diesem noch

bei den anderen Tieren auf.

b. Neurologische Störungen

Bei einem Tier stellte sich postoperativ ein Durchgangssyndrom ein. Neurologische Störungen nach herzchirurgischen Eingriffen sind häufig, und treten als leichte, reversible Ver Stimmungssyndrome bei bis zu einem Drittel der Patienten auf. Bleibende schwere Funktionsstörungen und psychotische Veränderungen sind selten, man findet sie bei höchstens 2-6% der Patienten (Branthwaite 18). Immerhin können selbst kurzzeitige cerebrale Ischämien den Blutdruckeigenregulationsmechanismus des Hundehirnes für Stunden inaktivieren, so daß im Falle weiterer Druckschwankungen schwerwiegende cerebrale Schädigungen durch eine einmalige kurzzeitige Perfusionslücke induziert werden können (Arai 5).

Wie weiterhin am Rattenmodell (Blomqvist 15) demonstriert wurde, folgt einer kurzdauernden cerebralen Ischämie zwar im unmittelbaren Anschluß eine reaktive Hyperperfusion, die Durchblutung sinkt aber dann im Verlauf mehrerer Stunden auf bis zu 50% des Kontrollwertes ab. Lichtmikroskopisch sichtbare Schäden treten nach derartigen Schäden bevorzugt im Bereich des limbischen Systems auf.

Die von uns beobachteten Befunde wie psychomotorische Unruhe und Desorientiertheit, aber auch Erschöpfungszeichen trotz normaler Kreislauffunktion werden von Götze (44) als häufige Komplikationen bezeichnet und treten meist bis zum vierten postoperativen Tag auf. Als wahrscheinlichste Ursache werden cerebrale Mikroembolisierungen während der EKZ angenommen. Auch intraoperative arterielle Druckabfälle wurden diskutiert; wir beobachteten bei dem betroffenen Tier weder während der EKZ noch während des weiteren Verlaufes einen gravierenden Druckabfall. Der Zustand war, nachdem das Tier erstmals eine ruhige Nacht verbracht hatte, am Morgen des 3. Tages behoben.

Die Pathogenese der hemiparetischen Hinterläufe ist ebenfalls unklar. Ein Zusammenhang mit dem Psychosyndrom kann nicht ausgeschlossen werden. Götze (44) weist jedoch darauf hin, daß bei von ihm untersuchten Patienten Hemiparesen nicht vorkamen. Auch ein peripherer Lagerungsschaden erscheint unwahrscheinlich, da sich die Lähmung zwar rechts-

betont darstellte, aber beidseitig nachweisbar war. Wir nahmen einen ischämischen Kanülierungsschaden als Ursache an, da die Kanülierung der Aorta über die rechte Arteria femoralis erfolgt war. Die Störung bildete sich zusehends zurück, so daß bei Versuchsende nur noch ein diskretes rechtsbetontes Hinken bemerkbar war.

c. Pleuraerguß

Als ernstzunehmende Komplikation traten bei allen Tieren etwa ab dem vierten Tag auskultatorisch und perkutorisch erfaßbare Pleuraergüsse auf. Besonders stark betroffen war das Tier aus Versuch 5, wo wir bei der Sektion 1700 ml einer serösen Flüssigkeit im Pleuraraum fanden. Diese Entwicklung hatte während der letzten beiden Versuchstage zu einer zunehmenden Atem- und Aktivitätseinschränkung geführt. Über ähnliche Befunde hatte auch Stinson (104) bei nicht immunsuppressiv behandelten Tieren berichtet; hier seien einige Tiere zwischen dem vierten und neunten Tag an zunehmender Ateminsuffizienz eingegangen. In allen weiteren genannten Versuchsreihen mit langzeitkonservierten Herzen und überlebenden Tieren wurde immunsupprimiert; Pleuraergüsse wurden nicht beschrieben. Da die Ergüsse bei unseren Versuchstieren zudem bereits vor dem Erreichen der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit erstmals nachweisbar waren, halten wir eine kardiale Ursache für unwahrscheinlich und vermuten eine abstoßungsspezifische Reaktion.

E. Kontrollherzkatheteruntersuchung

1. Überblick

Im Anschluß an die einwöchige Beobachtungszeit wurde die Herzfunktion durch eine abschließende Herzkatheterkontrolle dokumentiert. Während die systemischen und ventrikulären Spitzendrucke meist nur geringgradige Abweichungen von der Norm aufwiesen, deuteten erhöhte Vorhof- und Linksventrikulär-endsdiastolische Drucke auf eine eingeschränkte Funktion hin. Besonders schwer betroffen war hier das Tier aus Versuch 3. Bei einem Ventrikelfüllungsdruck von über 20 mmHg betrug der systolische Blutdruck noch 80 mmHg. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit war auf 750 mmHg/s abgesunken, so daß seitens der hämodynamischen Parameter von einer beginnenden Dekompensation gesprochen werden muß.

Nach Einleitung der Barbituratnarkose war bei allen Tieren die Herzfrequenz leicht abgesunken, jedoch bestand trotz der offensichtlich eingeschränkten Herzfunktion bei allen Tieren ein stabiler Sinusrhythmus.

Bei den Versuchen 1 und 2 war außerdem ein Druckabfall von ca. 20 mmHg über der Aortenklappe beobachtet worden, für den die makroskopische pathologisch-anatomische Untersuchung der Klappenverhältnisse und der Anastomose keine hinreichende Erklärung geben konnte.

2. Abstoßung

Als Ursache der unzureichenden Herzfunktion nach einwöchiger Beobachtungszeit scheint eine ischämische Organschädigung aus verschiedenen Gründen unwahrscheinlich. Während ischämische Konservierungsschäden postoperativ häufig mit Arrhythmien und verschiedenen Blockbildern des Reizleitungssystems einhergehen (Wicomb 118, Magilligan 72), treten Herzrhythmusstörungen bei Abstoßung erst relativ spät auf. Stinson (104) wies darauf hin, daß Herzrhythmusstörungen am Hund während der Abstoßungsreaktion häufig erst unmittelbar präfinal beobachtet wurden. Obwohl sich histologisch im Reizleitungssystem wie am Myokard bereits 24-48 Stunden postoperativ eine beginnende Immunreaktion nachweisen läßt, scheint für diese Form der Schädigung eine hohe funktionelle

Reserve vorzuliegen (Bieber 11).

Auch die von uns erhobenen Katheterbefunde sind in vieler Weise typisch für eine Abstoßungsreaktion. Während histologische Zeichen hierfür, wie erwähnt, bereits kurze Zeit nach der Operation auftreten, findet man im Herzkatheter selten manifeste Zeichen einer Immunreaktion vor dem vierten postoperativen Tag (Stinson 105). Weder der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens noch der Umfang und die Reihenfolge der verschiedenen hämodynamischen Veränderungen stehen mit dem Beginn und der Schwere der Abstoßungsreaktion in einem klaren Zusammenhang. Deshalb wurde bereits frühzeitig darauf hingewiesen, daß die Untersuchung hämodynamischer Parameter zur Frühdiagnostik einer Immunreaktion ungeeignet ist (Schroeder 100, Stinson 106). Die frühesten Veränderungen bestehen meist in einem Anstieg der Ventrikelfüllungsdrücke (Stinson 104) und einer Reduktion des Schlagvolumens. Stinson fand diese Veränderungen jedoch teilweise erst einen Tag präfinal. Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch die Untersuchungen Penns (80). Hier traten jedoch verringerte Schlagvolumina deutlich früher auf, die Herzfrequenz zeigte bis zum Stadium der massiven Abstoßung nur wenig Veränderung.

Als eine Ursache der nachlassenden Herzfunktion konnte von Solomon (101) die eingeschränkte subendokardiale Blutversorgung auf dem Boden obliterierter und rupturierter Gefäße nachgewiesen werden. Auch der Zusammenhang von Abstoßung und Herzfunktion auf subzellulärer Ebene wurde angesprochen. Dabei diskutierte Hess (53) vor allem eine Funktionsstörung des Sarkoplasmatischen Retikulums. Dessen Phospholipide werden durch Superoxidradikale (O_2^-) aus dem Stoffwechsel der Monozyten oxydiert und dadurch zerstört. Infolgedessen wurde ein fortschreitender Abbau mechanischer (dP/dt) und subzellulärer (ATPase Aktivität) Herzfunktionen ab dem vierten Tag beobachtet. Bis zu diesem Zeitpunkt war dP/dt von ehemals 2800 mmHg/s auf nun 1000 mmHg/s abgesunken. Unter Einfluß von Katecholaminen konnten die Herzen zwar noch chronotrop stimuliert werden, die inotrope Stimulierbarkeit war jedoch bereits nach vier Tagen weitestgehend aufgehoben. Die geringsten Veränderungen traten beim arteriellen Blutdruck auf (Stinson 104, 105, 106), in einigen Fällen wurde ein Absinken aber auch erst unmittelbar vor dem Zusammenbrechen des Kreislaufes beobachtet (Griepp 123/5).

3. Barbituratwirkung

Neben den immunologischen Ursachen einer verminderten Herzleistung muß aber auch die Wirkung der Barbituratnarkose mit in Betracht gezogen werden. Allgemein wird den Barbituraten eine negativ inotrope Wirkung zugeschrieben. Dabei wird häufig eine Zunahme der Herzfrequenz und eine Abnahme des Blutdrucks und des Herzzeitvolumens beobachtet, was mit einer Blockade der vagalen Zentren begründet wird. In bezug auf ihre kardialen Nebenwirkungen unterscheiden sich die verschiedenen Barbiturattypen nur in quantitativer, nicht aber qualitativer Hinsicht (Büch 21).

Neben einer myokardspezifischen Wirkung wurde von anderer Seite auch eine vasodilatatorische Wirkung im venösen Schenkel betont. Die Folge sei eine akute Abnahme des venösen Rückstroms, wodurch die tachykarde Reaktion ausgelöst wird (Chamberlain 25, Todd 112).

Auch die Auslösbarkeit von Herzrhythmusstörungen wurde beschrieben. Kardiale Nebenwirkungen in Form von AV-Blöcken, ventrikulären Arrhythmien und Kreislaufstillstand bei Kammerflimmern traten im Affenversuch gehäuft nach cerebraler Ischämie, d.h. nach Ausfall der externen Herzkontrollmechanismen, auf (Gisvold 43).

Vor allem der plötzliche Kreislaufstillstand unseres fünften Versuchstieres bei Narkoseeinleitung muß unter diesem Aspekt bewertet werden. Ein plötzliches Absinken des venösen Rückstroms könnte vom langsam reagierenden denervierten Herzen in keiner Weise durch einen Frequenzanstieg beantwortet werden, ein rascher Zusammenbruch des systemischen Blutdrucks wäre die Folge. Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit der Barbituratnarkose beobachteten wir zwar in den restlichen Versuchen nicht; sie müssen aber im Hinblick auf das klinische Bild in diesem Fall differentialdiagnostisch mit in Betracht gezogen werden. Inwieweit die Ergebnisse der drei anderen Versuchstiere einer Beeinflussung durch Barbituratnebenwirkungen unterliegen, bleibt ebenfalls spekulativ. Auffällig war ein langsamer Frequenzrückgang um bis zu 25/min nach Einleitung der Narkose, Zeichen einer relativen Hypovolämie waren 15 min nach Medikation bei Beginn der Druckmessungen jedoch nicht nachweisbar.

F. Pathologie

1. Überblick

Alle Organe wurden nach dem jeweiligen Versuchsende einer makroskopischen und lichtmikroskopischen Untersuchung unterzogen. Entsprechend den unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchsendes und der ungleichen Konservierungsqualität fanden sich bei den einzelnen Organen, vor allem im mikroskopischen Befund, spezifische Ergebnisse.

Wie bereits erwähnt, können früheste Anzeichen einer Abstoßungsreaktion bereits 24-48 Stunden postoperativ histologisch gesichert werden, so daß auch bei den Organen der Versuche 8 und 9 bereits erste Anzeichen dieses Schädigungsmusters erwartet werden konnten. Andererseits war eine geringgradige ischämische Schädigung der Organe 1,2,3 und 5 trotz der guten funktionellen Eigenschaften während des Versuches nicht sicher ausschließbar. So erfolgte die Differenzierung von Ischämie- und Immunschaden anhand der folgenden Kriterien.

2. Ischämie

Elektronenoptisch läßt sich die ischämische Schädigung je nach Schweregrad bereits 3-20 min nach Einwirken der Noxe nachweisen (Büchner 22, Cooper 29, Kloner 61). Zunächst verschwinden die dunklen Granula der Mitochondrien, und die Matrix erscheint aufgelockert. Zeichen schwerer, aber teilweise noch reversibler Schädigungen sind Kernschwellung und randständige Anlagerung von Chromatin an die Kernmembran, während als Kennzeichen der irreversiblen Schädigung eine Erschlaffung der Sarkomere und ein völliges Fehlen von Glykogen gelten (Schaper 97, Kloner 61).

Nach 3-stündiger, hypothermer Lagerung wurden Kapillarendothelschwellungen häufig beobachtet. In der folgenden Reperfusion zeigten alle Organe ausnahmslos Hyperkontraktionen der Sarkomere und beginnende Zellkernveränderungen. Wie die Folgeuntersuchungen zeigten, waren die Veränderungen teilweise rückbildungsfähig. Eine funktionelle Einschränkung gegenüber Organen, die sofort nach Entnahme transplantiert worden waren, ergab sich nicht (Billingham 14).

Hypotherme Perfusion bedingt schon früh ein perivaskuläres ödem: auch hier erscheinen die Endothelzellen verdickt. Zum Auseinanderweichen der Interzellularbrücken kommt es allerdings nicht. Auch nach 24-stündiger, ausreichender Perfusion fanden sich feinstrukturell keine irreversiblen Zellschäden. Wie bei der Lagerungskonservierung gehen auch hier eine leichte Aufhellung der mitochondrialen Matrix und strukturelle Veränderungen der Cristae einer veränderten Zellstruktur voraus (Mendler 75, Guerraty 48).

Lichtmikroskopische oder gar makroskopische Zeichen des Ischämieschadens können erst wesentlich später nachgewiesen werden (Cooper 29). Selbst eine Stunde nach Reperfusion konnte Wicomb (118) im Anschluß an eine 24-stündige Konservierung lichtmikroskopisch keine klare Differenzierung zwischen gut und schlecht konservierten Organen vornehmen.

Nur im Falle schwerster Schäden, wie in unserem Versuch 4, kann man bereits unmittelbar nach dem Konservierungsende regellos verteilte Gruppen von Herzmuskelzellen antreffen, die eine verstärkte Eosinophilie des Zytoplasmas und pyknotische Zellkerne aufweisen.

Immerhin fand Buja (23) im Anschluß an eine 2-stündige Reperfusion nach normothermer Ischämie von 45 min lichtmikroskopisch ein ausgeprägtes interstitielles ödem, eine beginnende Myozytolyse und subendokardiale Blutungen.

24 Stunden postoperativ verglich Spray (102) perfundierte und lagerungskonservierte Herzen. Bei den perfundierten Herzen zeigten sich nur geringe fokale Hämorrhagien, während bei den gelagerten Organen schon makroskopisch transmurale Blutungen sichtbar waren. Er unterschied außerdem zwei Formen der aufgefundenen Nekrosen, nämlich die der sog. Kontraktionsbandnekrose, die als Folge von Hyperkontraktionsbändern auftrat, und die Koagulationsnekrose. Kontraktionsbandnekrosen waren gekennzeichnet durch segmentiertes Myokardzellzytoplasma, sie traten vermehrt in den perfundierten Organen auf. Bei der Koagulationsnekrose, die häufiger in den gelagerten Organen beobachtet wurde, erschien das Zytoplasma völlig homogenisiert, die Kerne waren weitgehend in Auflösung begriffen.

Koagulationsnekrosen entstehen nach Meinung verschiedener Autoren (Wicomb 117, Buja 23, Reichenbach 89) im Anschluß an längere Phasen zellulärer Hypoxie, während Kontraktionsbandnekrosen schon nach kürzeren Ischämiezeiten auftreten und eine Ursache der Myokardfibrose von langzeitüberlebenden Transplantationspatienten darstellen (Guerraty 48, Billingham 14). In Nachuntersuchungen an Mensch und Tier ließen sich als Folge einer mäßigen Fibrosierung weder funktionelle Einschränkungen noch geringere Überlebensraten im Vergleich zu Trägern nicht-fibrosierter Organe nachweisen, so daß die Wertigkeit geringer ischämischer Konservierungsschäden als niedrig einzuschätzen war (Lurie 71, Billingham 14).

Neben Kern- und Zellschäden fanden sich postischämisch auch immer wieder ausgebreitete subendokardiale, hämorrhagische Areale. Kloner (61) untersuchte den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Länge der hypoxischen Phase und dem Auftreten derartiger Störungen. Verschiedentlich war angenommen worden, daß mikrovaskuläre Schäden der irreversiblen Myokardzellzerstörung vorausgehen oder diese bedingen (Krug 62, Camilleri 24). Nun zeigte sich aber, daß ultrastrukturelle Schäden des Endothels wie der Verlust pinozytotischer Vesikeln, extra- und intravasale Fibrinablagerungen, hämorrhagische Foci und zerrissene Interzellularbrücken erst im Anschluß an die irreversible Schädigung der Myokardzellen auftreten. In ihrer örtlichen Ausbreitung sind die mikrovaskulären Schäden daher ebenfalls streng auf die Areale des nekrobiotischen Myokards begrenzt. Annähernd identische Ergebnisse wurden auch von Reimer (90, 91) veröffentlicht, der nach experimenteller Ischämie und Reperfusion vaskuläre Schäden ebenfalls nur dort fand, wo auch myokardiale Nekrosen auftraten. Myokardnekrosen traten jedoch nach kürzeren Ischämiezeiten auch ohne begleitende mikrovaskuläre Zerstörung auf.

Durch Markeruntersuchung konnte Fishbein (39) wiederum nachweisen, daß eine erhöhte Gefäßpermeabilität erst bei beginnenden ultrastrukturellen Schäden auftrat. Daraus kann gefolgert werden, daß Hämorrhagien erst beim fortgeschrittenen ischämischen Schaden auftreten und hier zur Stadieneinteilung herangezogen werden können.

3. Abstoßung

Eine exakte Beschreibung des histologischen Bildes und des Verlaufes der Abstoßungsreaktion veröffentlichten Nora (79) und Bieber (12) bereits 1969/70.

Frühe Zeichen des akuten Geschehens finden sich an bestimmten Prädiaktionsstellen meist schon 24-48 Stunden postoperativ. Selten betroffen sind die Koronarien und Herzklappen, während im Endomyokard und in den Papillarmuskeln Zeichen eines interstitiellen ödemes, von Myozytendegeneration, Verlust der Querstreifung und Nekrose auftreten. Das deutlichste Zeichen der beginnenden Abstoßung besteht jedoch im massenhaften Auftreten von mononukleären Zellen im perivaskulären Raum. Im einzelnen fanden sich große Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen, weniger häufig auch kleine Lymphozyten. Auch bei der Abstoßungsreaktion treten Blutaustritte auf, jedoch finden sich in ihrer Umgebung im Vergleich zur ischämischen Hämorrhagie ebenfalls meist große Mengen mononukleärer Zellen (Billingham 13). Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einem Mischbild von Entzündungszellen; neben lymphozytären Zellen sieht man auch granulozytäre Leukozyten. Auffällig ist auch in diesem Stadium die häufig noch streng fokale Lokalisation der einzelnen Entzündungsherde. Direkt neben massiv infiltrierten Arealen existieren weiterhin Zellgruppen, die auch mikroskopisch noch keine Schädigungszeichen zeigen (Tago 110).

Grundsätzlich unterscheidet sich das histologische Bild im Reizleitungsgewebe nicht von dem im Myokard; jedoch ist das Ausmaß der vorhandenen Schädigung hier größer als in den myokardialen Bezirken. Besonders schwer betroffen ist das Gewebe des AV-Knotens und der beiden Reizleitungsschenkel. Bieber (11) schlug hier eine Schweregradeinteilung in 4 Gruppen vor. In der Praxis ist heute jedoch die Einteilung in 3 Schweregrade nach Billingham (13, 14) gebräuchlich; häufig werden hier auch Zwischengrade verwendet.

Die leichte Abstoßung ist gekennzeichnet durch das beginnende perivaskuläre Ödem und eine geringe Anzahl von mononukleären Zellen. Die mittelschwere Abstoßung zeigt durch das Ödem auseinandergedrängte Muskelfasern und vermehrt Lymphozyten. Bei der schweren Abstoßung tre-

ten fokale Myozytennekrosen und ein sehr dichtes Infiltrat von Zellen der lymphozytären Reihe auf.

Auch makroskopisch macht sich die Immunschädigung im Laufe einiger Tage bemerkbar. Stinson (104) berichtete über verdickte, gummiartig geschwollene Ventrikelwände. Tago (110) und Bieber (11, 12) sprachen von dunkelroter, ödematöser Schwellung und dem Auftreten einer fibrinösen Perikarditis.

4. Eigene Versuche

Bei der Zuordnung zu einem bestimmten Schädigungstyp spielte bei den eigenen Versuchen das Alter des vorgefundenen Schadens eine entscheidende Rolle. Bei den Versuchen 4, 6, 7 und 10 schieden immunologische Schädigungsmechanismen von vorneherein aus, während bei den Versuchen 8 und 9 allenfalls frühe Zeichen einer beginnenden Immunreaktion erwartet werden konnten. Für die Bewertung der Befunde der Organe 1, 2, 3 und 5 galt grundsätzlich, daß nur alte, bereits ins Organisationsstadium eingetretene Nekrosebezirke im Zusammenhang mit einem Konservierungsschaden gesehen werden konnten.

Die frischen, zum Teil ausgedehnten Nekrosebezirke, die massenhaft von mononukleären Zellen besiedelt waren, entsprachen in allen Organen der guten Gruppe dem oben beschriebenen Bild einer akuten, mittelschweren bis schweren zellulären Abstoßungsreaktion. Am schwersten betroffen war das Herz 5, bei dem weit ausgedehnte, nekrobiotisch und nekrotisch veränderte Gewebsareale dicht von mononucleären Zellinfiltraten durchsetzt waren. Die gegen Versuchsende nachlassende Leistungsfähigkeit des Tieres findet im wüsten histologischen Bild einer schweren Abstoßungsreaktion eine eindeutige Erklärung.

Auch bei den Organen 1, 2 und 3 fanden wir Abstoßungen des Grades 2-3. Bei diesen Tieren war die körperliche Leistungsfähigkeit bei Versuchsende bereits eingeschränkt; jedoch war die Einschränkung nicht so ausgeprägt wie in Versuch 5. So bestätigte sich das bereits im Kapitel "Hämodynamik" erwähnte späte Ansprechen der Herzleistung auf einen ablaufenden Immunvorgang auch in diesen Fällen.

Interessanterweise fanden sich in keinem einzigen von insgesamt elf Schnitten durch Herz 3 irgendwelche Anzeichen eines vorausgegangenen ischämischen Schadens. Weder Kalkausfällungen noch frisches Proliferationsgewebe wiesen auf ältere Nekrosen hin, so daß in diesem Fall das histologische Bild der hervorragenden klinischen Herzfunktion entsprach.

Bei den Organen 1,2 und 5 fanden wir neben den ganz frischen Abstoßungsnekrosen auch einige ältere azidophile Gruppennekrosen und dystrophe Verkalkungen im Bereich der Hinterwände und der Papillarmuskulatur. Bei Herz 5 konnte ein kleiner, etwa 1x2 mm großer Infarktbereich auch makroskopisch gesehen werden. Im Randbereich dieser nekrotischen Areale trat frisches Proliferationsgewebe auf. Infiltrate von Entzündungszeichen fehlten entweder ganz oder waren nur spärlich ausgeprägt. Diese Areale entsprachen in Aussehen und Umfang ischämischen Schäden, wie sie auch nach Lagerungskonservierung von ca.3 Stunden auftreten (Gokel 45, Billingham 14).

Nur bei Herz 1 fanden sich ganz vereinzelt ältere, subendokardiale Unterblutungen im Bereich der Verkalkungszonen, was wir entsprechend den oben genannten Kriterien als einen höhergradigen hypoxischen Schaden einstufen. Eine hämodynamisch wirksame Komponente dieses kleinen infarzierten Areals war klinisch nicht erkennbar und auch nicht zu erwarten.

Ob die fetzigen epikardialen Fibrinauflagerungen, die teilweise bis ins subepicardiale Fettgewebe reichten, tatsächlich im Zusammenhang mit der Immunantwort zu sehen sind, erscheint fraglich. Sie stellen ein Zeichen der chronisch granulierenden Entzündung dar, wie sie häufig nach kardiochirurgischen Eingriffen auftreten (Gokel, pers. Mitt.).

Die transplantierten Organe der "schlechten" Gruppe wiesen weitflächige Myozytolysen, Nekrosen und Kalkniederschläge ohne lymphozytäre Beteiligung auf. Die hämorrhagischen Blutaustritte waren nicht mehr ganz frisch und flächiger als in Herz 1. Sie waren auch nicht von mononukleären Zellen umgeben, so daß ein Immunschaden auch als begleitende Ursache der Zellzerstörung unwahrscheinlich erschien. Erstaunlicherweise traten nur bei Herz 10 größere Mengen neutrophiler Granulozyten

auf, obwohl diese Zellen nach ischämischen Schäden typischerweise schon früh in die betroffenen Areale einwandern. Manchmal treten sie, ohne daß lichtmikroskopisch bereits Zeichen einer Zellstörung zu sehen sind, bereits 30 min nach Einwirken der Noxe im betroffenen Areal auf (Gokel, pers. Mitt.). Es bleibt zu klären, ob zwischen der abgeschwächten Entzündungsreaktion und der vorher durchgeführten Organperfusion ein Zusammenhang besteht.

Die Herzen 4,6 und 7 entsprechen ebenfalls dem typischen Bild des ischämischen Schadens, obwohl entsprechend dem frühen Versuchsende hier noch keine ausgedehnten Gruppennekrosen oder Kalkniederschläge zu sehen waren. Jedoch deuteten auch hier geschrumpfte, hyperchromatische Zellkerne, verdichtetes Zytoplasma und stellenweise Hyperkontraktionsbänder auf die abgelaufene hypoxische Schädigung hin. Auch bei den reperfundierten Organen 6 und 7 fanden wir als Zeichen des schweren Sauerstoffmangels während der Konservierungsphase, ausgedehnte hämorrhagische Bezirke im Endokard.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In einer transportablen, pneumatisch betriebenen Konservierungseinheit wurden zehn Hundeherzen mit einer 4°C kalten, sauerstoffgesättigten, zellfreien Nährstofflösung über einen Zeitraum von 24 Stunden intermittierend perfundiert. Der Konservierungserfolg wurde durch Messung des Perfusatflusses, des sich entwickelnden Perfusionsödemes, der Konzentrationen von Laktat und CPK im Perfusat und der funktionellen Leistungsfähigkeit des orthotop transplantierten Organes überprüft.

Bei zwei der so konservierten Organe wiesen die physikalischen und biochemischen Parameter auf ein ungenügendes Konservierungsergebnis hin, sie wurden daher nicht transplantiert. Ein weiteres Organ wurde transplantiert, konnte aber die Kreislaufast des Empfängertieres nicht übernehmen.

Die sieben übrigen Organe übernahmen die Kreislaufast spontan oder nach Defibrillation; die Empfängertiere konnten mit einer Ausnahme am ersten postoperativen Tag extubiert werden. Vier Tiere überlebten bis zum siebten Tag, an dem eine abschließende Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde.

Alle Herzen wurden nach dem jeweiligen Versuchsende makroskopisch und lichtmikroskopisch untersucht. Die dabei erhobenen Befunde entsprachen dem beobachteten klinischen Bild.

Die nicht transplantierten Herzen zeigten bereits unmittelbar nach Beendigung der Konservierung frühe Zeichen der Zellschädigung und des beginnenden Zellunterganges. In den Organen der 12-48 Stunden überlebenden Tiere fanden wir als morphologisches Substrat des ischämischen Schadens Myozytolysen, ältere Nekrosebezirke und grobschollige Verkalkungszonen, jedoch ohne ausgeprägte granulo- oder lymphozytäre Mitbeteiligung.

Bei den Organen der sieben Tage überlebenden Tiere traten ebenfalls Nekrosen und Myozytolysen auf; sie waren jedoch wesentlich frischer und massenhaft mit Zellen aus der mononukleären Reihe durchsetzt, so daß ein schwerer akuter Abstoßungsschaden als Ursache angenommen werden

muß. Zeichen, die auf ischämische Schädigung hindeuten, fanden sich bei dreien dieser Organe in wenigen, sehr kleinen und eng umschriebenen Gebieten, meist im Endokard- und Papillarmuskelbereich. Bei einem Herz ließ sich in keinem der Schnitte ein vorausgegangener ischämischer Schaden nachweisen.

Die Langzeitkonservierung des Hundeherzens erscheint daher unter den genannten Versuchsbedingungen dann erfolgreich durchführbar, wenn der Perfusatfluß zu Beginn des Konservierungszeitraumes zwischen 80 und 45 ml/100g×min beträgt, bis zum Ende der Konservierung nicht um mehr als 40% abnimmt und gleichzeitig die perfusionsbedingte Ödembildung das Herzgewicht nicht um mehr als 25% des Ausgangsgewichtes ansteigen läßt.

VI. Literatur

1. Adam, H.
Adenosine-5-diphosphate and adenosine-5-monophosphate
In: Bergmeyer, H.U. (Ed.): Methods of enzymatic analysis,
Academic Press, New York 1965, p.573
2. Altman, P.L.
Cell biology
Federation of American Societies for Experimental Biology
Bethesda 1976
3. Alyono, D., Crumbley, A.J., Schneider, J.R., Bolman, R.M.,
Chao, R.Y., McGregor, L., Anderson, R.W.
Early mechanical function of the heterotopic heart transplant
J. Surg. Res. 37, 55 (1984)
4. Amano, J., Sunamori, M., Kameda, T., Okamura, T., Suzuki, A.
Correlation among water content, left ventricular function,
coronary blood flow, and myocardial metabolism after hypothermic
ischemic cardiac arrest
Adv. Myocardiol. 4, 465 (1983)
5. Arai, T., Tsukahara, I., Nitta, K., Kojo, H., Amakawa, K.
Responsiveness of cerebral vessels to changes of blood pressure
and partial pressure of carbon dioxide after a transient period
of cardiac arrest in dogs
Resuscitation 12, 237 (1985)
6. Barnard, C.N.
What we have learnt about heart transplants
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 56, 457 (1968)
7. Baumgartner M.S., Reitz, B.A., Bieber, C.P., Oyer, P.E.,
Shumway, N.E., Stinson, E.B.
Current expectations in cardiac transplantation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75, 525 (1978)

8. Bell, P.R.F., Calmann, K.C.
Donor pretreatment and organ preservation
Transplant. Proc. 6, 245 (1974)
9. Belzer, F.O., Ashby, B.S., Dunphy, J.E.
24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys
Lancet 2, 536 (1967)
10. Bethencourt, D.M., Laks, H.
Importance of edema and compliance changes during 24 hours of
preservation of the dog heart
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81, 440 (1981)
11. Bieber C.P., Stinson, E.B., Shumway M.E.
Pathology of the conduction system in cardiac rejection
Circulation 39, 567 (1969)
12. Bieber, C.P., Stinson E.B., Shumway M.E., Payne, R., Kosek, J.
Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology
Circulation 41, 753 (1970)
13. Billingham M.E., Caves P.K., Dong, E.Jr., Shumway, M.E.
The diagnosis of canine orthotopic cardiac allograft rejection
by transvenous endomyocardial biopsy
Transplant. Proc. 5, 741 (1973)
14. Billingham M.E., Baumgartner, W.A., Watson, D.C., Reitz, B.A.,
Maser, M.A., Raney, A.A., Oyer, P.E., Stinson, E.B.,
Shumway, M.E
Distant heart procurement for human transplantation -
Ultrastructural studies
Circulation 62, Suppl. 1, 11 (1980)
15. Blomqvist P., Wieloch, T.
Ischemic brain damage in rats following cardiac arrest using
a longterm recovery model
J. Cereb. Blood Flow Metab. 5, 420 (1985)

VI. Literatur

1. Adam, H.
Adenosine-5-diphosphate and adenosine-5-monophosphate
In: Bergmeyer, H.U. (Ed.): Methods of enzymatic analysis,
Academic Press, New York 1965, p.573
2. Altman, P.L.
Cell biology
Federation of American Societies for Experimental Biology
Bethesda 1976
3. Alyono, D., Crumbley, A.J., Schneider, J.R., Bolman, R.M.,
Chao, R.Y., McGregor, L., Anderson, R.W.
Early mechanical function of the heterotopic heart transplant
J. Surg. Res. 37, 55 (1984)
4. Amano, J., Sunamori, M., Kameda, T., Okamura, T., Suzuki, A.
Correlation among water content, left ventricular function,
coronary blood flow, and myocardial metabolism after hypothermic
ischemic cardiac arrest
Adv. Myocardiol. 4, 465 (1983)
5. Arai, T., Tsukahara, I., Nitta, K., Kojo, H., Amakawa, K.
Responsiveness of cerebral vessels to changes of blood pressure
and partial pressure of carbon dioxide after a transient period
of cardiac arrest in dogs
Resuscitation 12, 237 (1985)
6. Barnard, C.N.
What we have learnt about heart transplants
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 56, 457 (1968)
7. Baumgartner M.S., Reitz, B.A., Bieber, C.P., Oyer, P.E.,
Shumway, N.E., Stinson, E.B.
Current expectations in cardiac transplantation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75, 525 (1978)

8. Bell, P.R.F., Calmann, K.C.
Donor pretreatment and organ preservation
Transplant. Proc. 6, 245 (1974)
9. Belzer, F.O., Ashby, B.S., Dunphy, J.E.
24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys
Lancet 2, 536 (1967)
10. Bethencourt, D.M., Laks, H.
Importance of edema and compliance changes during 24 hours of
preservation of the dog heart
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81, 440 (1981)
11. Bieber C.P., Stinson, E.B., Shumway N.E.
Pathology of the conduction system in cardiac rejection
Circulation 39, 567 (1969)
12. Bieber, C.P., Stinson E.B., Shumway N.E., Payne, R., Kosek, J.
Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology.
Circulation 41, 753 (1970)
13. Billingham M.E., Caves P.K., Dong, E.Jr., Shumway, N.E.
The diagnosis of canine orthotopic cardiac allograft rejection
by transvenous endomyocardial biopsy
Transplant. Proc. 5, 741 (1973)
14. Billingham M.E., Baumgartner, W.A., Watson, D.C., Reitz, B.A.,
Maser, M.A., Raney, A.A., Oyer, P.E., Stinson, E.B.,
Shumway, N.E
Distant heart procurement for human transplantation -
Ultrastructural studies
Circulation 62, Suppl. 1, 11 (1980)
15. Blomqvist P., Wieloch, T.
Ischemic brain damage in rats following cardiac arrest using
a longterm recovery model
J. Cereb. Blood Flow Metab. 5, 420 (1985)

16. Boden, W.E., Chang-Seng, L., Hood, W.B.
Postextrasystolic potentiation of regional mechanical performance during prolonged myocardial ischemia in the dog
Circulation 61, 1063 (1980)
17. Borow, K.M., Neumann, A., Arensman, F.W., Yacoub, M.H.
Left ventricular contractility and contractile reserve in humans after cardiac transplantation
Circulation 71, 866 (1985)
18. Branthwaite M.A.
Prevention of neurological damage during open-heart surgery
Thorax 30, 258 (1975)
19. Bretschneider, H.J.
Überlebenszeit und Wiederbelebenszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 30, 11 (1964)
20. Bretschneider H.J.
Myocardial protection
Thorac. Cardiovasc. Surgeon 28, 295 (1980)
21. Büch, H.P., Büch, U.
In: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (Hrsg.)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut,
Mannheim-Wien-Zürich 1983, p. 434
22. Büchner F., Onishi, S.
Frühstadien der akuten hypoxischen Veränderung des Herzmuskels im elektronenmikroskopischen Bild und ihre Bedeutung für die akute hypoxische Herzinsuffizienz
Beitr. Path. Anat. 135, 153 (1967)

23. Buja M.L., Levitsky S., Ferrans, V.J., Souther, S.G.,
Roberts, W.C., Morrow, A.G.
Acute and chronic effects of normothermic anoxia on canine
hearts
Circulation 44, Suppl. 1, I-44 (1971)

24. Camilleri, J.P., Joseph D., Fabiani J.N., Deloche, A.,
Schlumberger M., Relland J., Carpentier A.
Microcirculatory changes following early reperfusion in
experimental myocardial infarction
Virchows Arch. 369, 315 (1976)

25. Chamberlain J.H., Seed, R.G.F.L., Chung, D.C.W.,
Effect of thiopentone on myocardial function
Br. J. Anaesth. 49, 865 (1977)

26. Chartrand, C., Angell, W.W., Dong, B.Jr., Shumway, N.E.
Atrial pacing in the postoperative management of cardiac
homotransplantation
Ann. Thorac. Surg. 8, 152 (1969)

27. Cleveland R.J., Lower, R.R.
Transplantation of canine cadaver hearts after short-term
preservation
Transplantation 5, 904 (1967)

28. Collins G.M.
Kidney preservation for transplantation
Lancet 6, 1219 (1969)

29. Cooper, D.C.K.
Donor heart resuscitation and storage
Surg. Gynecol. Obstet. 140, 621 (1975)

30. Cooper, D.C.K., Wicomb, W.N., Rose, A.G., Barnard, C.N.
Orthotopic allotransplantation and autotransplantation of the baboon heart following 24-hour storage by a portable hypothermic perfusion system
Cryobiology 20, 385 (1983)
31. Copeland, J., Jones, M., Spragg, R., Stinson, E.B.
In vitro preservation of canine hearts for 24 to 28 hours followed by successful orthotopic transplantation
Ann. Surg. 178, 687 (1973)
32. Copeland J.G., Stinson E.B.
Evaluation of hypothermic perfusion for 24-hour preservation of canine hearts
Transplant. Proc. 6, 311 (1974)
33. Deneke, S.M., Fanburg, B.L.
Oxygen toxicity of the lung: An update
Br. J. Anaesth. 54, 737 (1982)
34. Donald, D.E.
Myocardial performance after excision of the extrinsic cardiac nerves in the dog
Circ. Res. 34, 417 (1974)
35. Dyke, S.H., Cohn, P.F., Gorlin, R., Sonnenblick, E.H.
Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using post-extrasystolic potentiation
Circulation 50, 694 (1974)
36. Edwards, R., Winnie, A.P., Ramamurthy, S.
Acute hypocapnic hypokalemia: An iatrogenic anesthetic complication
Anesth. Analg. 56, 786 (1977)

37. Erben, R.
Wertigkeit des Ultraschall-Laufzeitverfahrens zur Bestimmung
der regionalen Myokardfunktion
Med. Diss., München 1982
38. Feher, J.J., Briggs, F.M., Hess, M.L.
Characterization of cardiac sarcoplasmatic reticulum from
ischemic myocardium - Comparison of isolated sarcoplasmatic
reticulum with unfractionated homogenates
J. Mol. Cell Cardiol. 12, 427 (1980)
39. Fishbein M.C., Rit, J., Lando, U., Kanmat, S.K., Mercier, J.C.,
Ganz, W.
Localization of reperfusion hemorrhage and vascular injury in
experimental myocardial infarcts
Circulation 60, Suppl. II, II-43 (1979)
40. Flaherty, J.T., Gardner, T.J., Jacobus, W.B.
Studies of myocardial protective interventions using
31-phosphorus nuclear magnetic resonance
In: Proceedings, Symposium on Cardioplegia,
London June 9-10, 1980
41. Follette, D.M., Fey, K., Buckberg, G.D., Helly, J.J.Jr.,
Steed, D.L., Foglia, R.P., Maloney, J.V.Jr.
Reducing postischemic damage by temporary modification of
perfusate calcium, potassium, pH and osmolarity
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 82, 221 (1981)
42. Fossel, E.T., Morgan, H.E., Ingwall, J.S.
Measurement of changes in high-energy phosphates in the cardiac
cycle by using gated P-31 nuclear magnetic resonance
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 3654 (1980)
43. Gisvold, S.E., Safar, H.A., Thompson, M.E.
Thiopental after brain ischemia in monkeys. Cardiovascular
and electroencephalographic effects
Acta Anesthesiol. Scand. 29, 339 (1985)

44. Götze, P.
Der herzoperierte Patient aus psychiatrischer und neurologischer Sicht
Fortschr. Med. 99, 1799 (1981)
45. Gokel, J.M., Reichart, B., Struck, E.
Human cardiac transplantation - Evaluation of morphological changes in serial endomyocardial biopsies
Pathol. Res. Pract. 178, 354 (1985)
46. Griepp, R.B., Stinson, E.B., Dong, E.Jr., Clark, D.A., Shumway, N.E.
Acute rejection of the allografted human heart
Ann. Thorac. Surg. 12, 113 (1971)
47. Guerraty A., Alivizatos P., Warner, M., Hess, M., Allen, L., Lower, R.R.
Successful orthotopic canine heart transplantation after 24 hours of in vitro preservation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 82, 531 (1981)
48. Guerraty, A.J., Alivizatos, P., Still, W.J., Lower, R.R., Hess, M.L.
Myocardial ultrastructure following prolonged in vitro preservation and heterotopic cardiac transplantation
J. Surg. Res. 33, 305 (1982)
49. Gump, F.E.
In: Berk, J.L., Samplinger J.E.
Handbuch der Intensivmedizin
Karger, Basel 1986, p. 328
50. Harigaya, S., Schwartz, A.
Rate of calcium binding and uptake in normal and failing human cardiac muscle
Circ. Res. 25, 781 (1969)

51. Haskell, W.L., Savin, W.M., Schroeder, J.S., Alderman E.A.,
Ingels, W.B., Daughters, G.T., Stinson, E.B.
Cardiovascular responses to hardgrip isometric exercise in
patients following cardiac transplantation
Circ. Res. 48, Suppl. I, I-156 (1981)
52. Hearse, D.J., Stewart, D.A., Chain, E.B.
Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest.
The consequences of various cardioplegic procedures in the
isolated rat heart
Circ. Res. 35, 448 (1974)
53. Hess, M.L., Manson, N.H., Warner, M.F., Lower, R.R.
Mechanical and subcellular function of the canine heterotopic
transplanted myocardium during active transplant injury
Transplantation 32, 194 (1981)
54. Ingels, W.B.
Effects of heart rate augmentation on left ventricular volumes
and cardiac output of the transplanted human heart
Circulation 56, Suppl. II, II-32 (1977)
55. Karow, A., Abonna, G., Humphries, A.
In: Organ Preservation for Transplantation
Little, Brown and Company, Boston, Mass. 1974, Chap. 18, p. 312
56. Katz, A.M., Hecht, H.H.
The early "pump" failure of the ischemic heart
Amer. J. Med. 47, 497 (1969)
57. Katz, A.M.
Congestive heart failure: Role of altered myocardial cellular
control
N. Engl. J. Med. 293, 1184 (1975)
58. Katz, A.M.
Editorial
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 79, 150 (1980)

59. King, E.J.
Colorimetric determination of phosphorus
Biochem. J. 26, 292 (1932)
60. Kirchhoff, P.G.
Experimentelle Untersuchungen zur Konservierung des Herzens
Med. Habilitationsschrift, Göttingen 1970
61. Kloner, R.A., Rude, R.E., Carlson, N., Maroko, P.R.,
deBoer, L.W.V., Braunwald, E.
Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial
cell injury after coronary artery occlusion: Which comes first?
Circulation 62, 945 (1980)
62. Krug, A., deRochemont, W.M., Korb, D.
Blood supply of the myocardium after temporary coronary
occlusion
Circ. Res. 19, 57 (1966)
63. Laks, H., Barner, H.B., Hahn, J.W., Standeven, J.W.,
Jellinek, M., Menz, L.J.
Myocardial protection with intermittent coronary perfusion
using cold blood versus a cardioplegic solution
Surg. Forum 28, 231 (1977)
64. Lang, F.
Pathophysiologie, Pathobiochemie
Enke, Stuttgart 1979, p. 64
65. Langendorff, O.
Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen
Pflügers Arch. ges. Physiol. 61, 291 (1895)
66. Lamprecht, W., Trautschold, W.
Adenosine-5-triphosphate determination with hexokinase and
glucose-6-phosphate dehydrogenase
In: Bergmeyer, H.U. (Ed.), Methods of enzymatic analysis
Academic Press, New York 1965, p. 543

67. Levitsky, S. Williams, W.H., Detmer, D.E., McIntosh, C.R.,
Morrow, A.G.
A functional evaluation of the preserved heart
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 60, 625 (1970)
68. Levitsky, S., Mullin, E.D., Sloane, R.E., Ferrans, V.J.,
Buja, L.M., Williams, W.H., Morrow, A.G.
Effects of hyperosmotic perfusate on extended preservation
of the heart
Circulation 44, Suppl. II, II-124 (1971)
69. Lower, R.R., Stofer, R.C., Shumway, N.E.
Homovital transplantation of the heart
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 41, 196 (1961)
70. Lower, R.R., Stofer, R.C., Hurley, E.J., Dong, E.,
Cohn, R.B., Shumway, N.E.
Successful homotransplantation of the canine heart after
anoxic preservation for seven hours
Amer. J. Surg. 104, 302 (1962)
71. Lurie, K.G., Billingham, M.E., Masek, M.A., Ginsburg, R.,
Bristow, M.R., Harrison, D., Reitz, B.A.
Ultrastructural and functional studies on prolonged myocardial
preservation in an experimental heart transplant model
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 84, 122 (1982)
72. Magilligan D.J.Jr., Vij, D., Peper, W., Allor, D., Frinak, S.,
Tilley, B.
Failure of standard cardioplegic techniques to protect
the conducting system
Ann. Thorac. Surg. 39, 403 (1985)
73. Marchioro, T.L., Huntley, R.T., Waddell, W.R., Starzl, T.E.
Extracorporeal perfusion for obtaining postmortem homografts
Surgery 54, 900 (1963)

74. Mattila, S., Ingels, N.B., Daughters, G.T., Adler, S.C.,
Wexler, L., Dong, E.Jr.
The effect of atrial pacing on the synergy and hemodynamics
of the orthotopically transplanted canine heart
Circulation 48, 386 (1973)
75. Mendler, N.
Die Konservierung des Herzens zur Transplantation
Med. Habilitationsschrift, München 1977
76. Nayler, W.G., Ferrari, R., Williams, A.
The protective effects of pretreatment with verapamil,
nifedipine and propranolol on myocardial function in
the ischemic and reperfused myocardium
Am. J. Cardiol. 46, 242 (1980)
77. Neill, W.A., Hattenhauer, M.
Impairment of myocardial O₂-supply due to hyperventilation
Circulation 52, 854 (1975)
78. Newsom, S.W.B.
Antibiotic prophylaxis for open-heart surgery
J. Antimicrob. Chemother. 4, 389 (1978)
79. Nora, J.J., Cooley, D.A., Fernbach, D.J., Rochelle, D.G.,
Milam, J.D., Montgomery, J.R., Leachman, R.D., Butler, W.T.,
Rossen, R.D., Bloodwell, R.D., Hallman, G.L., Trentin, J.J.
Rejection of the transplanted human heart. Index of
recognition and problems in prevention
New Engl. J. Med. 280, 1079 (1969)
80. Penn, O.C., Brown, R.W., Lucher, F.
Orthotopic canine heart transplantation: Left ventricular
contractility during chronic rejection
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 71, 526 (1976)

81. Pernot, A.C., Ingwall, J.S., Menasche, P., Grousset, C.,
Bercot, M., Piwnica, A., Fossel, E.T.
Evaluation of high-energy phosphate metabolism during
cardioplegic arrest and reperfusion: A phosphorus-31
nuclear magnetic resonance study
Circulation 67, 1296 (1983)

82. Pinsky, W., Lewis, R., McMillin-Wood, J., Hara, H., Hartley, C.,
Gillette, P.C., Entman, M.L.
Myocardial protection from ischemic arrest: Potassium and
verapamil cardioplegia
Am. J. Physiol. 240, H-326 (1981)

83. Pitzele, S., Sze, S., Dobell, A.R.C.
Functional evaluation of the heart after storage under
hypothermic coronary perfusion
Surgery 70, 569 (1971)

84. Pope, S.E., Stinson, E.B., Daughters, G.T., Schroeder, J.S.,
Ingels, M.B., Alderman, E.L.
Exercise response of the denervated heart in longterm cardiac
transplant recipients
Am. J. Cardiol. 45, 213 (1980)

85. Proctor, E., Parker, R.
Preservation of isolated heart for 72 hours
Brit. Med. J. 4, 296 (1968)

86. Proctor, E., Matthews G., Archibald, J.
Acute orthotopic transplantation of hearts stored for 72 hours
Thorax 26, 99 (1971)

87. Proctor, E., Jones, G.R.W.
In vitro assessment of preserved dog hearts, with some
reference to preserved dog kidneys
In: Pegg, D.E. (Ed.): Organ preservation - a symposium held
at the Clinical Research Centre, Northwick Park Hospital, Harrow
Churchill Livingstone, Edinburgh-London 1973, p. 216

88. Reichart, B., Adam, D.
Antibiotic prophylaxis with cephalosporins in heart surgery
Fortschr. Med. 99, 1159 (1981)
89. Reichenbach, D.D., Benditt, E.P.
Catecholamines and cardiomyopathy: The pathogenesis and
potential importance of myofibrillar degeneration
Hum. Pathol. 1, 125 1970
90. Reimer, K.A., Lowe, J.E., Rasmussen, M.M., Jennings, R.B.
The "wavefront phenomenon" of ischemic cell death. I. Myocardial
infarct size versus duration of coronary occlusion in dogs
Circulation 56, 786 (1977)
91. Reimer, K.A., Jennings R.B.
The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death.
II. Transmural progression of necrosis within the framework
of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow
Lab. Invest. 40, 633 (1979)
92. Rehder, K.
Anaesthesia and the respiratory system
Can. Anaesth. Soc. J. 26, 451 (1979)
93. Ringer, S.
A third contribution regarding the influence of the inorganic
constituents of the blood on the ventricular contraction
J. Physiol. (London) 4, 222 (1883)
94. Rothblat H. (Ed.)
Growth, nutrition, and metabolism of cells in culture
Academic Press, New York 1972, p. 263
95. Sailer, M.
Unveröffentlichte Daten
Exp. Abt. des Deutschen Herzzentrums München (1986)

96. Sanders, A.B., Ewy, G.A., Bragg, S., Atlas, M., Kern, K.B.
Expired PCO₂ as a prognostic indicator of successful
resuscitation from cardiac arrest
Ann. Emerg. Med. 14, 948 (1985)
97. Schaper, J., Mulch, J., Winkler, B., Schaper, W.
Ultrastructural, functional and biochemical criteria for
estimation of reversibility of ischemic injury
J. Moll. Cell. Cardiol. 11, 521 (1979)
98. Schmid, E.R., Rehder, K.
General anesthesia and the chest wall
Anesthesiology 55, 668 (1981)
99. Schroeder, J.S., Stinson, E.B., Dong, E.Jr., Flamm, M.D.,
Shumway, N.E., Harrison, D.L.
Cardiac transplantation in four patients: Hemodynamic
function in the immediate postoperative period
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 59, 155 (1970)
100. Schroeder, J.S.
Hemodynamic performance of the human transplanted heart
Transplant. Proc. 11, 304 (1979)
101. Solomon, H.W., Stinson, E.B., Griepp, R.B., Shumway, N.E.
Alterations in total and regional myocardial blood flow
during acute rejection of orthotopic canine allografts
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75, 542 (1978)
102. Spray, T.L., Watson, D.C., Roberts, W.C.
Morphology of canine hearts after 24 hours preservation and
orthotopic transplantation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73, 880 (1977)
103. Staub, H.C., Nagano, H., Pearce, M.L.
Acute pulmonary edema in dogs, especially the sequence of
fluid accumulation in the lungs
J. Appl. Physiol. 22, 227 (1967)

104. Stinson, E.B., Griepp, R.B., Bieber, C.P., Shumway, N.E.
Hemodynamic observations after orthotopic transplantation
of the canine heart
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63, 344 (1972)

105. Stinson, E.B., Tecklenberg, P.L., Hollingsworth, J.F.,
Jones, K.W., Sloane, R., Rahmoeller, G.
Changes in left ventricular mechanical and hemodynamic function
during acute rejection of orthotopically transplanted hearts in
dogs
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68, 783 (1974)

106. Stinson, E.B., Caves, P.K., Griepp, R.B., Oyer, P.E.,
Rider, A.K., Shumway, N.E.
Hemodynamic observations in the early period after human
heart transplantation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69, 264 (1975)

107. Suzuki, S., Sasaki, H., Tomita, E., Amemiya, H.
Preservation of canine hearts for 24 hours by retrograde
coronary sinus microperfusion - evaluation of cardiac function
by ventricular pressure-volume relationships and orthotopic
transplantation
Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 33, 139 (1985), Abstr.

108. Suzuki, S., Sasaki, H., Matsuo, T., Tomita, E., Sada, M.,
Mizuochi, I., Niija, S., Takaichi, S., Yutani, Ch.,
Amemiya, H.
Experimental heart transplantation in dogs - the preservation
of isolated hearts for 36 hours by using the method of
retrograde coronary sinus microperfusion
Nippon Geka Gakkai Zasshi 85, 541 (1984), Abstr.

109. Swanson, D.K.
Effect of the reperfusion temperature and the pressure on the
functional and metabolic recovery of preserved hearts
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 86, 242 (1983)

110. Tago, M., Subramanian, R., Kaye, M.P.
Light and electron microscopic evaluation of canine hearts
orthotopically transplanted after 24 hours of extracorporeal
preservation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 86, 912 (1983)
111. Theye, R.A., Gronert, G.A., Heffron, J.A.
Oxygen uptake of canine whole body and limb with hypocapnic
alkalosis
Anesthesiology 47, 416 (1977)
112. Todd, M.M., Durmond, J.C., Astrup, R., Stanski, D.R.
Hemodynamic effects of high-dose thiopental anesthesia in humans
Anesthesiology 57, A-39 (1982)
113. Trunkey, D., Degenhardt, T., Chartrand, C., Pryor, J.P.,
Belzer, F.O.
Preservation of canine hearts
Cryobiology 6, 515 (1969)
114. Vance, J.P., Brown, D.M., Smith, G.
The effect of hypocapnia on myocardial blood flow and metabolism
Br. J. Anaesth. 45, 455 (1973)
115. Vishnevsky, A.A., Portnoy, V.F.
About perfusional method of isolated heart preservation
before its transplantation
Laval. Med. 210 (1970)
116. Warner, M., Guerraty, A., Alivizatos, P., Choi, S.C.,
Hudson, B., Lower, R.R., Hess, M.L.
Assessment of myocardial subcellular function after 24 hours
of in vitro preservation and transplantation
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 83, 290 (1982)

117. Wicomb, W. Cooper, D.K., Hassoulas, J., Rose, A.G.,
Barnard, C.N.
Orthotopic transplantation of the baboon heart after 20 to 24
hours preservation by continuous hypothermic perfusion with an
oxygenated hyperosmolar solution
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 83, 133 (1982)
118. Wicomb, W., Boyd, S.T., Cooper, D.C.K., Rose, A.G.,
Barnard, C.N.
Ex vivo functional evaluation of pig hearts subjected to
24 hours preservation by hypothermic perfusion
S. Afr. Med. J. 60, 245 (1981)
119. Wicomb, W.N., Cooper, D.C.K., Novitzky, D., Barnard, C.N.
Cardiac transplantation following storage of the donor heart
by a portable hypothermic perfusion system
Ann. Thorac. Surg. 37, 243 (1984)
120. Wicomb, W.N., Cooper, D.C.K., Barnard, C.N.
Twenty-four hour preservation of the pig heart by a portable
hypothermic perfusion system
Transplantation 34, 246 (1982)
121. Wieshammer, S.
Regionaler Kapillarfluß und Energiestoffwechsel bei
Konservierung des Herzens zur Transplantation durch
hypotherme blutfreie Perfusion
Med. Diss., München 1981
122. Wischnik, A.
Verfahren und Untersuchungen zur Konservierung von Spender-
herzen durch hypotherme asanguine Perfusion
Med. Diss., München 1977
123. Wissler, J.H.
In: Jaenicke L. (Ed.) Proc.-33th, Mosbach Coll.
Springer Verlag, Heidelberg 1982

124. Yoon, S.B., McMillin-Wood, J.B., Michael, L.H., Lewis, R.M.,
Entman, M.L.,
Protection of canine cardiac mitochondrial function by
verapamil-cardioplegia during ischemic arrest
Circ. Res. 56, 704 (1985)

VII.

L E B E N S L A U F

1. Angaben zur Person

Name:	Christoph Richtmann
Wohnort:	Westendstr.138, 8000 München 2
Geburtstag und -ort:	02.06.1958 in München
Familienstand:	ledig
Eltern:	Dr.med. Karl Richtmann Dr.med. Inge Richtmann, geb. Zistl Ärzte für Allgemeinmedizin

2. Ausbildungsdaten

Schule:	1964-68 Grundschule Taufkirchen/Vils 1968-74 Gymnasium LEH Schondorf/Ammersee 1974-76 Richland High School Ft.Worth, USA 1976-79 H.-Leinberger Gymnasium Landshut
Studium:	1980-86 Studium der Humanmedizin, LMU
Praktisches Jahr:	1.Tertial Chirurgie, KZV Augsburg 2.Tertial Dermatologische Klinik der LMU 3.Tertial Inn. Medizin, Poliklinik München
Approbation:	15.November 1986

3. Zivildienst

1979-80 Rettungsdienst des BRK, Freising

D A N K S A G U N G

Ich bedanke mich bei Herrn Prof.Dr.F.Sebening, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit an der Experimentellen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München anzufertigen.

Herrn Prof.Dr.W.Mendler, der mir das Thema überließ, die Arbeit betreute und meinen beruflichen Werdegang außerordentlich förderte, möchte ich besonders danken.

Ohne die Hilfe, die vielen Anregungen und die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Experimente von Frau Bernhard, Frau Dorn, Frau Ettner, Herrn Erk, Herrn Dipl.Ing.(FH) Feil, Herrn Dipl.Ing.Heimisch, Herrn Kapeller, meinem Freund und Mitdoktoranden Marco Sailer, Herrn Prof.Dr.Schad, Herrn Dr.Dr.Schroll und Frau Schülgen wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen allen möchte ich meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof.Dr.Gokel danke ich für die Aufarbeitung und patho-histologische Befundung der explantierten Organe.

